

**TRABAJO FINAL DE GRADO**  
**GRADO EN MEDICINA**



**GUÍA ASISTENCIAL PARA EL  
MANEJO DE LAS PACIENTES CON  
MIOMAS UTERINOS**

**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD**  
**UNIVERSIDAD JAUME I**



**AUTOR: Guillermo Flors Catalán**

**TUTOR: Daniel Antonio Pérez Corella**

**CASTELLÓN, MAYO 2018**

**Autor:**

Guillermo Flors Catalán. Estudiante 6º Curso de Medicina en Universidad Jaume I

**Director:**

Daniel Antonio Pérez Corella. Médico Adjunto Especialista en Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de La Plana (Vila-real)

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



### TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:**

**GUÍA ASISTENCIAL PARA EL MANEJO DE LAS PACIENTES  
CON MIOMAS UTERINOS**

**ALUMNO/A:** GUILLERMO FLORS CATALÁN

**DNI:** 20911459-C

**PROFESOR/A TUTOR/A:** DANIEL ANTONIO PÉREZ CORELLA

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'D' and 'C' with a horizontal line extending to the right.

Fdo (Tutor/a): .....

**COTUTOR/A INTERNO/A** (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## RESUMEN

**Introducción:** Los miomas uterinos son tumores ginecológicos benignos con una prevalencia del 70%, aún más en la raza negra y con historia familiar. Son una causa habitual de sangrado menstrual anormal y síntomas derivados por presión. Su gran prevalencia hace que sean considerados un problema capital, afectando a la calidad de vida de las pacientes y provocando un impacto social y económico importante.

**Objetivos:** Realizar una guía de práctica clínica que oriente en la toma de decisiones para el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con sospecha o diagnóstico de miomas uterinos en el área de salud de La Plana. **Proceso de elaboración:** Durante 2017 se realizó una búsqueda de la mejor evidencia disponible en las distintas fuentes de información terciaria y secundaria: UpToDate, GPC, Sociedades (SEGO) y bases de datos (MEDLINE/PubMed) principalmente. Se elaboraron tablas resumen clarificadoras de los métodos diagnósticos y de tratamiento y se realizaron esquemas de manejo.

**Conclusión:** Ante un mioma uterino el diagnóstico adecuado consiste en exploración física y ecografía, la imagen sumada a los deseos genésicos y la sintomatología de la paciente determinarán el planteamiento terapéutico individualizado, médico o quirúrgico, consiguiendo una mejoría importante y recuperación de un funcionamiento biopsicosocial óptimo.

**Palabras Clave:** Mioma, leiomiomas, miomectomía, histerectomía, acetato de ulipristal, sangrado menstrual abundante.

## ABSTRACT

**Introduction:** The uterine myomas are benign gynecological tumors with a prevalence of 70%, even more in the black race and with a family history. They are a common cause of abnormal menstrual bleeding and pressure-derived symptoms. Their high prevalence makes them considered a major problem, affecting the quality of life of patients and causing a significant social and economic impact. **Objectives:** To realize a guide of clinical practice that orients in the decision making for the diagnosis and treatment of the patients with suspicion or diagnosis of uterine fibroids in the health area of the Plana.

**Elaboration process:** During 2017, a search was made of the best available evidence in the different sources of tertiary and secondary information: UpToDate, GPC, Societies (SEGO) and databases (MEDLINE / PubMed) mainly. Clarifying summary tables of the diagnostic and treatment methods were prepared and management schemes were made. **Conclusion:** In the face of uterine fibroid the adequate diagnosis consists of physical examination and ultrasound, the image added to the reproduction wishes and the symptomatology of the patient will determine the individualized therapeutic, medical or surgical approach, achieving an important improvement and recovery of an optimal biopsychosocial functioning.

**Keywords:** Myoma, leiomioma, myomectomy, hysterectomy, ulipristal acetate, heavy menstrual bleeding.

## EXTENDED SUMMARY

### Introduction

Uterine fibroids are the most prevalent gynecological tumors, reaching peaks up to 70% of the population, especially during the fifth decade of life. These are benign tumors that come from the uterine myometrium. Malignization of these tumors to their sarcomatous variant has rarely been observed. In general, the classification of uterine fibroids is made according to their location:

- Subserosal: located in the external portion of the myometrium.
- Intramural: are found inside the muscular wall of the uterus, the myometrium.
- Submucosal: they are located in the innermost part of the myometrium and can protrude in the uterine cavity. These have their own classification, the Wamsteker classification, which classifies them into 3 types of submucosal myomas according to the percentage of the tumor that is found excavating the intramural portion.

Fibroids do not usually present symptoms. Of the total, only between 20 and 50% of them can cause symptoms. These symptoms can be grouped into two large blocks:

- Symptoms derived from heavy menstrual bleeding: fibroids can cause hypermenorrhea and associated symptoms such as anemia and asthenia
- Symptoms derived from the mass effect of the tumor: these tumors can reach really large sizes, this implies the possibility of generating symptoms of pelvic pressure, pain when they compress nerve structures and symptoms derived from the compression of neighboring organs such as hydronephrosis, poliaquiuria and constipation. The tumor itself can cause distortion of the uterine cavity and other gynecological organs, which can cause infertility or repeated miscarriages.

To assess whether a woman with these symptoms has uterine fibroids or are gynecological pathologies aside, it is necessary to perform a series of diagnostic tests. These include bimanual gynecological exploration, transvaginal ultrasound and an analytical in certain cases. After the diagnostic confirmation the doctor has to decide the treatment of the patient.

The treatment of uterine fibroids is complex, this is due to the fact that currently there is no option that allows us to eliminate the symptoms in a definitive way without having any important side effect, that is why the treatment is very individualized and will have Count many factors such as:

- Type and severity of symptoms
- Myoma size
- Location of the myoma
- Age of the patient
- Genetic desire and obstetric history

Once these factors are determined, the three main therapeutic options are:

1. Expectant management: elective in asymptomatic patients, those with mild symptoms that do not alter their quality of life or in patients who do not wish to undergo any treatment.
2. Medical treatment: they are treatment without evidence of long-term control, which will not eradicate the symptoms or prevent recurrences. There are many drugs due to the low effectiveness of these and will be of choice in patients with genetic desires without signs of infertility, women who oppose a surgical intervention, perimenopausal women with mild / moderate symptoms and as pre-surgical therapy to improve the results of the intervention
3. Surgical treatment: it is the only treatment that provides a definitive solution in symptomatic women. Varies according to the patient has fulfilled genetic desire, in which a hysterectomy will be recommended, or with an incomplete genetic desire, in these will be myomectomy choice. Currently, new less invasive techniques like miolysis, UAE, OAU, etc. are being developed. More studies are needed to ensure its safety and effectiveness with respect to classical procedures.

## Objectives

The main objectives in the development of this work son:

To review the current status of the topic regarding the diagnosis and management of uterine fibroids, basing the review on different bibliographic sources

To develop an updated care protocol related to the pathology associated with uterine fibroids, which is useful for practical application in gynecological consultations.

To establish well-founded recommendations that are useful for the management of uterine fibroids at the healthcare level.

## Methodology

Regarding the methodology carried out for the elaboration of this protocol, the information has been obtained mainly in UpToDate, a source of tertiary information and

in the previous protocols of SEGO, a society of gynecology and obstetrics that is included within the secondary information sources. In both search sources, the words "miomas" has been used as the starting point of the search and, based on the results obtained, it has been screened according to seniority, levels of evidence provided and if they were limited to the interest topic: "diagnosis and treatment". In addition to these sources, other societies such as Sanitas have also been used, with which the level of evidence of the different possible actions was determined, or the SOGC of Canada and certain databases; PubMed and Cochrane Lybrary mainly, where the selection of articles was oriented towards the clarification of certain doubts in subjects without evidence in the main texts.

## **Conclusions**

The management of uterine fibroids is determined mainly by the presence of symptoms.

In asymptomatic women, the detection of a uterine fibroid is usually an incidental finding and in these cases, as it does not influence the quality of life of the patients, it is not necessary to perform any intervention. In these patients, the best therapeutic option is expectant management, with routine controls in the following gynecological consultations.

In symptomatic women, uterine fibroids can cause two types of symptoms.

The derivatives of the mass effect, pain or pelvic pressure, which will be treated with NSAID and routine controls, in case of no improvement invasive options will be evaluated.

And the derivatives of heavy menstrual bleeding, in these patients it must be ruled out in the first place that the origin of the bleeding is not of endometrial cause. Once assured that the endometrium is normal, the anemia is treated if it exists, with ferrotherapy, and the myoma itself will be trated a posteriori. The treatment of the myoma will vary if there is a genesic desire, first medical options or myomectomy will be evaluated. If the genesic desire is fulfilled, both medical options and hysterectomy will be of choice.



## **PRESENTACIÓN OFICIAL DE LA GUÍA AL SERVICIO**

Los miomas uterinos son una patología muy prevalente en la mujer, siendo la tumoración benigna más frecuente, y derivando de ello una alta incidencia de clínica relacionada con estos.

Se destaca, por tanto, la importancia de un adecuado manejo, de entre las múltiples opciones presentes en el arsenal diagnóstico y terapéutico existente. Es por esto que se ha decidido elaborar una guía asistencial para el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de La Plana sobre el manejo de las pacientes con miomas uterinos.

El objetivo ha sido revisar el estado actual del tema, basando la revisión en diferentes fuentes bibliográficas para establecer recomendaciones fundamentadas que sean de utilidad para el manejo de los miomas uterinos a nivel asistencial, y así conseguir que este manejo sea lo más óptimo posible a todos los niveles.

Por todo ello, los profesionales y alumnado implicados en la elaboración de la presente guía, han considerado de vital importancia la presentación de este Trabajo Final de Grado en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de La Plana, para incluirlo en su listado de guías y protocolos de actuación.

Guillermo Flors Catalán

Daniel Antonio Pérez Corella

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. ABREVIATURAS.....   | 10 |
| 2. INTRODUCCIÓN .....  | 11 |
| 3. OBJETIVOS .....   | 13 |
| 3.1 Objetivos generales .....                                | 13 |
| 3.2 Objetivos específicos .....                              | 13 |
| 4. PROCESO DE ELABORACIÓN .....                              | 14 |
| 4.1 Búsqueda y fuentes bibliográficas .....                  | 14 |
| 4.2 Preguntas clínicas.....                                  | 17 |
| 4.3 Niveles de evidencia y de recomendación .....            | 18 |
| 4.4 Validación de la guía.....                               | 19 |
| 4.5 Independencia editorial.....                             | 19 |
| 5. GUÍA ASISTENCIAL.....                                     | 20 |
| 5.1 Importancia y clasificación de los miomas uterinos ..... | 20 |
| 5.2 Epidemiología.....                                       | 22 |
| 5.3 Manifestaciones clínicas .....                           | 23 |
| 5.4 Diagnóstico .....  | 24 |
| <i>Exploración física</i> .....                              | 24 |
| <i>Técnicas especiales</i> .....                             | 24 |
| <i>Diagnóstico diferencial</i> .....                         | 26 |
| 5.5 Tratamiento .....  | 28 |
| <i>Manejo expectante</i> .....                               | 28 |
| <i>Tratamiento médico</i> .....                              | 29 |
| <i>Tratamiento quirúrgico</i> .....                          | 39 |
| 5.6 Miomas y esterilidad.....                                | 45 |
| <i>Tratamiento del Útero Miotomatoso y Fertilidad</i> .....  | 45 |
| 6. ANEXOS .....  | 48 |
| 6.1 Proceso de implantación.....                             | 56 |
| 6.2 Proceso de monitorización y evaluación .....             | 56 |
| 6.3 Proceso de actualización de la guía.....                 | 56 |
| 7. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES .....       | 56 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA .....  | 57 |

## 1. ABREVIATURAS

|         |  |
|---------|--|
| ACO     | Anticonceptivos Orales                                   |
| AEMPS   | Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios  |
| a-GnRH  | Análogos de Hormona Liberadora de Gonadotropinas         |
| AUP     | Acetato de Ulipristal                                    |
| DIU-LNG | Dispositivo Intrauterino con Levonorgestrel              |
| DM      | Diabetes Mellitus  |
| E       | Especificidad  |
| EAU     | Embolización de las Arterias uterinas                    |
| Hb      | Hemoglobina  |
| HTA     | Hipertensión Arterial                                    |
| HYS     | Histeroscopia  |
| MRgFUS  | Ultrasonido de Alta Intensidad Focalizado Guiado por RMN |
| MSSI    | Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad     |
| MU      | Mioma Uterino  |
| NE      | Nivel de Evidencia                                       |
| LMS     | Leiomioma  |
| PRM     | Moduladores del Receptor de Progesterona                 |
| RMN     | Resonancia Magnética                                     |
| S       | Sensibilidad   |
| SHG     | Sonohisterografía  |
| SMA     | Sangrado Menstrual Abundante                             |
| SEGO    | Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia           |
| SERM    | Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos    |
| SOGC    | Sociedad Canadiense de Ginecología y Obstetricia         |
| TC      | Tomografía Computarizada                                 |
| TV      | Transvaginal   |
| US      | Ultrasonidos   |
| VPN     | Valor Predictivo Negativo                                |
| VPP     | Valor Predictivo Positivo                                |

## 2. INTRODUCCIÓN

Los miomas uterinos son los tumores pélvicos benignos más frecuentes con una prevalencia del 70%, observándose una incidencia máxima en la 5ª década de vida (1, 2), su degeneración maligna es prácticamente inexistente (0'5%) (3). Se ha descrito una mayor incidencia en mujeres de raza negra, en pacientes expuestas a ciertos fármacos (tamoxifeno) y en mujeres con HTA, DM, obesidad y menarquia precoz. A su vez se ha observado cierta agregación familiar. Dependiendo de su localización se clasifican en:

- Subserosos (40%): situados en la región más externa del útero.
- Intramurales (50-55%): se encuentran en el espesor muscular.
- Submucosos (5-10%): en el interior de la cavidad uterina, improntando sobre endometrio. Éstos obedecen, entre otras, a la clasificación de Wamsteker, en la que se clasifica en tipo 0, 1 y 2 según el grado de componente submucoso.

La gran mayoría de MU son asintomáticos (50-80%) y pueden pasar desapercibidos o ser hallazgos incidentales. Cuando son sintomáticos (20-50%) el cuadro clínico es muy diverso: sangrado uterino anormal que puede provocar anemia, dolor y presión pélvica, síntomas derivados de la compresión (estreñimiento, hidronefrosis, poliaquiuria) y síntomas reproductivos (dificultad para la concepción, aumento de la tasa de abortos y problemas asociados al parto). Este cuadro clínico genera un deterioro significativo de la calidad de vida de las pacientes, esto sumado a su gran incidencia los coloca como una enfermedad importante desde el punto de vista médico, social y económico.

Para su diagnóstico se realiza una anamnesis dirigida junto con una exploración ginecológica bimanual, su combinación aportará el diagnóstico de sospecha inicial. Existen a su vez técnicas complementarias que permitirán un diagnóstico definitivo: los ultrasonidos (ecografía abdominal, transvaginal, Doppler y sonohisterografía), la histeroscopia, resonancia magnética y TC. La baja tasa de malignización supone que no sea necesario el diagnóstico definitivo anatomopatológico de un mioma uterino si no muestra signos anormales (4).

Por lo que respecta al tratamiento, existen diversas estrategias que se podrán aplicar dependiendo de la presencia/ausencia de síntomas en la paciente. Los miomas asintomáticos suelen obedecer a un manejo expectante, y los miomas sintomáticos suponen un manejo activo. Los tres pilares del tratamiento serán el manejo expectante, el tratamiento médico (analgésico y hormonal) y el tratamiento quirúrgico (radical o conservador).

La existencia de esta gran variedad de medidas diagnósticas y terapéuticas supone que puedan surgir dudas respecto a la indicación y utilidad de cada una, a lo que se suma que muchas cuentan con evidencia científica suficiente para poderse recomendar en determinadas situaciones.

La elaboración de esta guía asistencial pretende determinar las mejores herramientas diagnosticas de los miomas y generar un esquema terapéutico que permita la elección de la mejor opción de tratamiento, estableciendo unas recomendaciones acotadas, basadas en la evidencia científica actual, y, por tanto, garantizando una atención de calidad, costo-efectiva y con el menor número de complicaciones posible.

- Población diana: la población que situada bajo el marco del Departamento de Salud 3, de La Plana.
- Usuarias diana: todas las mujeres con miomas uterinos cuyo centro de referencia corresponda al Hospital de La Plana y a las cuales se les detecta una masa sugestiva de mioma uterino, ya sean sintomáticas o asintomáticas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos generales**

Los objetivos generales de esta guía asistencial son:

1. Revisar el estado actual del tema respecto al diagnóstico y manejo de los miomas uterinos basando la revisión en diferentes fuentes bibliográficas
2. Elaborar una guía asistencial relacionada con la patología asociada a los miomas uterinos y actualizada, que sea útil su aplicación práctica en las consultas ginecológicas.
3. Establecer recomendaciones fundamentadas que sean de utilidad para el manejo de los miomas uterinos a nivel asistencial.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Por lo que respecta a los objetivos específicos, nos centraremos en:

1. Definir y detallar las técnicas diagnósticas existentes, valorándolas y comparándolas respecto a su efectividad y eficiencia, conociendo todas las alternativas.
2. Determinar el tratamiento adecuado para cada paciente en función del contexto clínico del mioma mediante la comparación de las distintas medidas terapéuticas respecto a su nivel de evidencia y grado de recomendación.
3. Evitar complicaciones derivadas del control inadecuado de los miomas uterinos en la consulta de ginecología

#### 4. PROCESO DE ELABORACIÓN

Los pasos que se han llevado a cabo para realizar esta guía sobre el diagnóstico y tratamiento de los miomas uterinos han sido los siguientes:

##### 4.1 Búsqueda y fuentes bibliográficas

La búsqueda realizada ha ido encaminada a realizar un tipo de trabajo específico, una guía asistencial. Para elaborar esta guía, se realizó previamente una revisión de las publicaciones científicas que tratan sobre este tema y de esta forma poder conocer la información ya existente y los resultados arrojados por las distintas fuentes.

La metodología de la búsqueda se basó principalmente en:

##### 1- FUENTES DE INFORMACION TERCIARIA

##### METABUSCADORES

UpToDate: se utilizó la combinación de palabras clave en Título y Abstract. “Leiomyoma” [Title/Abstract] AND “Uterine Myoma” [Title/Abstract]. La búsqueda generó 10 resultados, se seleccionó principalmente para la realización del trabajo, por su mayor importancia:

- “Uterine leiomyomas: Epidemiology, clinical features, diagnosis and natural history.
- Overview of treatment of uterine leiomyomas.

Otros artículos de interés que se tuvieron en cuenta fueron:

- Diferentiating MU from uterine sarcomas.
- Reproductive issues in women with uterine leiomyomas.
- Variants of uterine leiomyomas.

TRIP DataBase: Se empleó el término de búsqueda “Uterine myoma [Title/Abstract]” junto con el filtro “Revisiones sistemáticas”. Los resultados aportados fueron 14, de los cuales se emplearon para la realización de la guía:

- Hysteroscopic morcellation (Truclear Morcellator System Smith & Nephew Inc.) for treatment of uterine submucosal fibroids and endometrial polyps.

- Laparoscopic electromechanical morcellation of uterine fibroids during myomectomy or hysterectomy.
- Laparoscopic versus open myomectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Epistemonikos: la búsqueda “uterine myomas” aportó ciertos resultados, tras la aplicación del filtro “Revisiones Sistemáticas”, los resultados de mayor interés que se emplearon fueron:

- Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis.
- Alcohol consumption and risk of uterine myoma: A systematic review and meta analysis.

### COCHRANE LIBRARY PLUS

El término empleado para la búsqueda fue “Miomas Uterinos”, la base de datos aportó 5 artículos. Entre estos, basándonos en el grado de evidencia aportada por cada uno de ellos, resultaron de interés los siguientes:

- Tratamiento médico preoperatorio de los miomas uterinos (2017)
- Progestágenos o sistemas intrauterinos que liberan progestágenos para los miomas uterinos

### GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Guideline Clearinghouse: se buscó con el término MeSH “Uterine Myoma”. Surgieron 2 guías clínicas:

- Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline.
- ACR Appropriateness Criteria radiologic management of uterine leiomyomas.

La primera, una revisión de 2017 realizada por la American Society for Reproductive Medicine, contiene información muy acorde a los objetivos de la guía que se está elaborando.



Fundación Sanitas: nos aporta un resultado de interés.

- Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la miomatosis uterina en la clínica colsanitas.

### INSTITUCIONES Y SOCIEDADES

Entre las distintas instituciones en relación con la Ginecología, de las que se recabó información para la elaboración de la guía asistencial, se encuentran:

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO): recoge un protocolo asistencial actualizado en 2015 sobre los miomas uterinos, basado en la evidencia científica hasta el momento, riguroso, pero sin contemplar las últimas modificaciones.

Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO): se utilizó el artículo “Classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal bleeding in nongravid women of reproductive age.”, entre otros. Dicho artículo fue publicado en el International Journal of Gynaecology and Obstetrics, revista científica considerada fuente de información primaria importante en el ámbito de la ginecología.

Sociedad canadiense de ginecología y obstetricia (SOGC): se destaca, a partir de una importante revisión, el trabajo “The management of uterine leiomyomas.”

## 2- FUENTES DE INFORMACION SECUNDARIA:

### BASES DE DATOS

La información que pueden aportar las bases de datos es muy amplia. Se utilizó principalmente MEDLINE/PubMed.

Medline/PubMed: La búsqueda combina palabras clave con descriptores MESH, explicados en pasos:

- 1) “leiomyoma”[Mesh] OR “leiomyoma”[Title/Abstract] OR “uterine myoma”[Title/Abstract] OR “uterine fibroma”[Title/Abstract] OR “uterine fibromas”[Title/abstract]

Como resultado de esta búsqueda, se obtuvieron 14.371 resultados. Para discriminar entre los resultados y aplicar restricciones, se emplearon diferentes filtros basándose en

los trabajos más actuales, seleccionando las fechas de publicación más recientes y seleccionando sobre estos los artículos de investigación sobre humanos.

- 2) "1)" AND "treatment"[Title/Abstract] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]

Con ello se consiguen los resultados relacionados con el tratamiento de los MU, siendo el número de resultados, manteniendo los filtros, de 587. Uno de los trabajos a destacar es el PEARL, un ensayo clínico aleatorizado sobre mujeres con miomas tratadas con acetato de ulipristal.

- 3) "1)" AND "diagnosis"[Title/Abstract]

Aquí se encuentran los trabajos cuya directriz es el diagnóstico de los fibromiomas, en este caso la selección de resultados de interés disminuyó de forma importante.

Se realizaron intensivas búsquedas más acotadas centradas en métodos diagnósticos y terapéuticos específicos, con resultados ajustados de artículos a través de la aplicación de filtros.

#### **4.2 Preguntas clínicas**

Las preguntas que se van a responder con este protocolo son:

- 1) ¿Qué son los miomas uterinos?
- 2) ¿Existen factores de riesgo para el desarrollo de miomas uterinos? ¿Tienen riesgo de malignización?
- 3) ¿Pueden los MU producir síntomas? ¿Cuáles?
- 4) ¿Cómo podemos diagnosticarla presencia de miomas uterinos? ¿Qué métodos diagnósticos tienen mayor sensibilidad y especificidad y, por tanto, serán de elección?
- 5) ¿Qué exámenes se deben hacer en pacientes con MU y hemorragia uterina anormal antes de iniciar el manejo? ¿Qué métodos diagnósticos aportan mayor nivel de evidencia?

- 6) ¿Hemos de tratar todos los miomas uterinos que diagnostiquemos? ¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento?
- 7) ¿Qué tipos de tratamiento médico y quirúrgico existen? ¿Qué indicaciones presentan cada tipo?
- 8) ¿Se pueden combinar ambos tipos de tratamiento para mejorar los resultados?
- 9) ¿Qué tratamientos tienen mayor evidencia a largo plazo?
- 10) ¿Cómo se deben manejar las pacientes con miomas uterinos durante el embarazo?
- 11) ¿Qué algoritmo de manejo se sigue ante una paciente con miomas uterinos e infertilidad?

#### **4.3 Niveles de evidencia y de recomendación**

En la realización de este protocolo se mencionan distintos métodos diagnósticos y se han tenido en cuenta diversas opciones terapéuticas. Todas las recomendaciones realizadas para evitar o promover su utilización se han realizado en función del nivel de evidencia científica aportada por los artículos publicados que los trataban. Se establece un mayor o menor grado de recomendación según el tipo de estudio que lo avale, siguiendo la clasificación consensuada, ampliamente conocida, que se expone en los anexos (ANEXO 1, 2)

Una vez realizadas las recomendaciones basadas en la lectura de la bibliografía aportada por UpToDate, con la evidencia que recopila, y por todas las guías obtenidas, se procede a continuar la búsqueda de evidencia en intervenciones más controvertidas. Así pues, en ocasiones no se ha alcanzado la evidencia suficiente como para establecer grados de recomendación fuertes. Por tanto, se reflejará en la guía dicha recomendación, con la necesidad de estudios de mayor calidad para poder recomendar o desaconsejar determinadas actuaciones en función de la mayor evidencia que se arroje. Para la evaluación de la calidad de los estudios obtenidos, se empleó, además, la herramienta CASPe (Critical Appraisal Skills Programme), la cual nos ayuda a realizar una lectura crítica orientada a la comprobación de la evidencia científica. Consiste en una check-list en la cual valoramos diferentes ítems en función del estudio que evaluemos.

Respecto a las recomendaciones en las que varias opciones tanto diagnósticas como terapéuticas son válidas, se realizó un consenso informal en Sesión Clínica en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de La Plana, en la que se ajustaron las recomendaciones en función de la disponibilidad de técnicas de la cartera de servicios de dicho centro, siempre en el marco de las recomendaciones más adecuadas basadas en la evidencia científica.

#### **4.4 Validación de la guía**

La presente guía se expondrá de forma pública en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de La Plana. Los profesionales que constituyen este Servicio serán los responsables de su aprobación, puesto que son conocedores de la realidad asistencial y científica del contenido de la guía para su aplicación posterior en las pacientes del Departamento de Salud 3 de La Plana.

#### **4.5 Independencia editorial**

La realización de esta guía asistencial sobre el diagnóstico y tratamiento de miomas uterinos es editorialmente independiente, para su realización no se ha recibido ningún tipo de financiación externa ni ha existido ningún conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones que aquí se recogen.

## 5. GUÍA ASISTENCIAL

### 5.1 Importancia y clasificación de los miomas uterinos

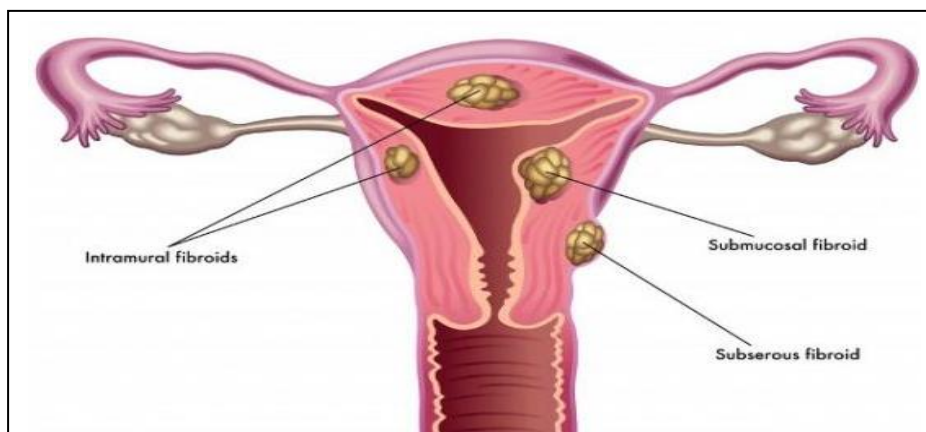
La elaboración de este protocolo asistencial va dirigida a uno de los problemas ginecológicos más comunes en la mujer, los Miomas Uterinos (MU), también conocidos como fibromiomas o leiomiomas.

Los miomas uterinos son tumores sólidos benignos derivados del miometrio uterino, producidos por proliferación monoclonal de fibras de musculo liso y cantidades variables de tejido fibroso y matriz de colágeno (1).

Son tumores hormonodependientes (estrógenos y progesterona), lo que conlleva que, en la mayoría de los casos, tras la menopausia, el tamaño de estos disminuya. A su vez se conocen otros factores que intervienen en cierto grado en su crecimiento (citoquinas y factores de crecimiento) y, por tanto, se determina que su desarrollo es multifactorial. Respecto al riesgo de malignización de los MU hacia su variante sarcomatosa, cabe destacar que este es muy bajo (0'5%) (3) ya que, basándonos en la evidencia, un mioma uterino de crecimiento rápido no parece ser un paso previo al leiomiomasarcoma.

Los miomas se pueden clasificar en 3 tipos según su localización (Figura 1):

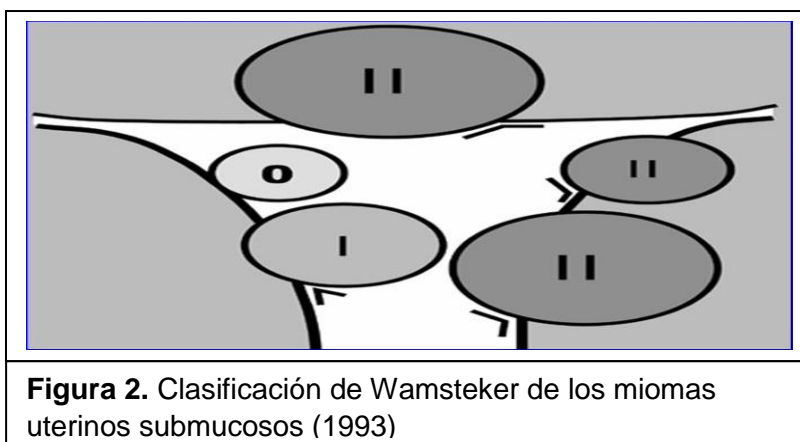
- Subserosos (40%): en la superficie uterina, en contacto con la serosa, pueden ser muy grandes y poco sintomáticos.
- Intramurales (50-55%): en el espesor muscular, y si alcanzan el tamaño suficiente para deformar la serosa y mucosa endometrial pasan a llamarse transmurales.
- Submucosos (5-10%): se desarrollan bajo el endometrio, protruyen en el interior de la cavidad uterina y son los más sintomáticos.



**Figura 1.** Clasificación de los miomas uterinos según su localización

A su vez, los submucosos pueden subclasificarse en 3 subtipos dependiendo del grado de prolapso intrauterino. De esta forma la Clasificación de Wamsteker 1993 (Figura 2) los divide en:

- Tipo 0: situado en su totalidad en el interior de la cavidad uterina
- Tipo I: extensión intramural menor del 50%
- Tipo II: extensión intramural mayor del 50%



Actualmente la FIGO también cuenta con un propio sistema de clasificación 2011 (5) (Figura 3), la cual tiene en cuenta la localización de cualquier mioma uterino y relaciona dicha situación con un número.

|  |  |   |                                       |
|--|--|---|---------------------------------------|
|  | SM - Submucosa   | 0 | Intracavitaria pedunculado            |
|  |  | 1 | <50% intramural                       |
|  |  | 2 | ≥50% intramural                       |
|  |  | 3 | Contactos endometrio; 100% intramural |
|  | O - Otro   | 4 | Intramural                            |
|  |  | 5 | Subserosa ≤50% intramural             |
|  |  | 6 | Subserosa <50% intramural             |
|  |  | 7 | Subserosa pedunculada                 |
| <b>Leiomiomas híbridos</b><br>(impacto tanto en endometrio y serosa) | Dos números están enumerados separados por un guión. De acuerdo a la convención, el primero se refiere a la relación con el endometrio mientras que el segundo se refiere a la relación con la serosa. Abajo un ejemplo. |   |                                       |
|  | 2-5 Submucosa y subserosa, cada uno con menos de la mitad del diámetro en las cavidades endometriales y peritoneales, respectivamente  |   |                                       |

**Figura 3.** Clasificación FIGO de los miomas uterinos (2011)

La gran mayoría de MU son asintomáticos (50-80%) y pueden pasar desapercibidos o ser hallazgos incidentales. Cuando son sintomáticos (20-50%) el cuadro clínico es muy variable pudiendo llegar a provocar problemas serios, dentro de los síntomas más frecuentes destacamos: anemia debida a sangrado uterino anormal, dolor y presión pélvica, síntomas derivados de la compresión (estreñimiento, hidronefrosis, poliaquiuria) y síntomas reproductivos tales como dificultad para la concepción, aumento de la tasa de abortos y problemas asociados al parto.

Pese a ser una patología benigna, en aquellos sintomáticos, el cuadro clínico que puede llegar a provocar genera un deterioro significativo de la calidad de vida de las pacientes, hecho que, sumado a su gran incidencia, la coloca como una enfermedad importante desde el punto de vista médico, social y económico **(NE IIb/B)**. Hemos de valorar de manera individualizada a cada paciente para poder llevar a cabo la mejor intervención terapéutica posible que consiga el objetivo global: la mejora de los síntomas.

## 5.2 Epidemiología

Los Miomas Uterinos son considerados la tumoración ginecológica benigna más frecuente, puesto que hasta un 70% de las mujeres van a desarrollar esta lesión a lo largo de su vida, observándose una incidencia máxima en la quinta década de vida (1, 6). La gran mayoría son asintomáticos, aunque hasta el 25% de las mujeres en edad fértil presentarán síntomas.

Los factores que influyen en la aparición y evolución de los miomas son (2):

- Raza: la prevalencia de MU en mujeres afroamericanas es mayor en relación con las de raza caucásica y asiática, entre 3 y 9 veces mayor.
- Agregación familiar: se ha visto un aumento de la incidencia en mujeres con al menos tres familiares de primer grado afectos o en aquellas cuyos familiares desarrollaron el MU antes de los 45 años.
- Factores de reproducción: son factores de riesgo conocidos la menarquia precoz y la exposición intraútero a dietilestilbestrol. Por otro lado, son factores protectores la gestación y la multiparidad.

- Tratamientos hormonales: la respuesta de los MU a tratamientos hormonales es muy variable. Es interesante comentar que el tratamiento con tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama podría incrementar ligeramente el riesgo de malignización de estos a fibromiosarcomas (7).
- Otros: la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y dietas ricas en vitamina A y/o carnes rojas tiene descrita una mayor relación con la incidencia de miomas. Paradójicamente el tabaco podría disminuir el riesgo de desarrollo (8).

### 5.3 Manifestaciones clínicas

En su gran mayoría los MU serán asintomáticos, por lo que se detectan de manera incidental en revisiones de rutina o por estudio de otras patologías. Aquellos miomas sintomáticos se presentaran principalmente en forma de:

- Sangrado Uterino Anormal: es el síntoma más frecuente, presentándose como menorragias abundantes o prolongadas (9) ello puede ocasionar, en consecuencia, anemia ferropénica y/o problemas psicosociales.
- Presión Pélvica y Dolor: producidos por el efecto masa del mioma, siendo más frecuente la presión que el dolor. Se pueden asociar ciertos síntomas derivados de la clínica compresiva, como serian la polaquiuria, hidronefrosis o el estreñimiento. Respecto a los síntomas asociados al dolor destacan la dismenorrea, dispareunia e incluso lumbociática si provoca la compresión del nervio ciático (10).
- Efectos sobre la reproducción: se ha observado una asociación clara entre la presencia de MU y efectos negativos sobre la reproducción, especialmente los miomas submucosos, los cuales distorsionan la cavidad uterina y ocasionan dificultad para la concepción y un aumento de la tasa de abortos. A su vez también pueden provocar malposiciones fetales, desprendimientos prematuros de la placenta y complicaciones durante el parto (11).
- Otros síntomas infrecuentes: en raras ocasiones se ha descrito la asociación de MU con ciertas entidades como hipercalcemia, hiperprolactinemia, policitemia, Síndrome de Meigs y leiomiomatosis hereditaria asociado a carcinoma de células renales, entre otras.



## 5.4 Diagnóstico

(12)(13)(14)

El diagnóstico de los miomas uterinos puede producirse durante una exploración ginecológica rutinaria en una mujer asintomática/paucisintomática como un hallazgo incidental o a lo largo de una exploración dirigida a una mujer con síntomas francos. En este contexto, se contemplan tres niveles; exploración física, técnicas especiales y diagnóstico diferencial que a continuación se desarrollan:

### ***Exploración física***

A partir de los síntomas que presente la paciente, el manejo diagnóstico comenzará por la realización de una exploración física: tacto ginecológico bimanual (**NE III/Buena Práctica Clínica**). Ante la presencia de MU la palpación presenta masa/s y puede incluso describirse como “útero en saco de patatas”, en caso de ser polimiomatoso (3). Esta simple prueba permitirá una valoración del tamaño, consistencia, movilidad y dolor a la palpación de la masa o masas y aportará la sospecha diagnóstica inicial.

### ***Técnicas especiales***

Adicionalmente, las técnicas complementarias nos aportan una mejora en la precisión, por lo que permitirán acotar el diagnóstico y descartar otras patologías con clínica similar. A destacar:

- ULTRASONIDOS

De todas las pruebas complementarias existentes la que mayor evidencia muestra son los ultrasonidos: ecografía abdominal y transvaginal. Es la más utilizada debido a su bajo coste, reproductibilidad y baja tasa de complicaciones, además de presentar una gran sensibilidad y especificidad (15).

La combinación de la ecografía transvaginal (**NE Ib/A**) y la ecografía abdomino-pélvica, complementaria para llegar a miomas no visibles vía transvaginal (**NE I Ib/C**), tiene una sensibilidad cercana al 95-100% y permite detectar la ubicación, el tamaño y el número de fibromas. A si mismo detectará la presencia de síntomas obstructivos por compresión de estructuras vecinas como la hidronefrosis, la distorsión de la cavidad uterina por parte de un mioma submucoso y permitirá realizar un seguimiento y evolución de los miomas uterinos ya detectados asociándolos, si procede, a los síntomas de la paciente (16).

La ecografía Doppler es una técnica de US especial que permite valorar la vascularización de los MU. La existencia de una red vascular rica indica riesgo de crecimiento, mientras que los miomas avasculares no suelen crecer. Teniendo en cuenta la vascularización de los tumores se puede realizar un diagnóstico diferencial entre miomas uterinos, adenomiosis y leiomiomas (17).

La sonohisterografía (ecografía con infusión salina intracavitaria) mejora la detección de miomas submucosos (**NE IIb/C**) y la valoración de la distorsión de la cavidad uterina respecto a la ecografía simple. Esta mejoría en la detección de los MU submucosos permite una mejor clasificación de estos posterior (Figura 2) (18) y aumenta las S, E, VPP y VPN para su detección (19).

Existen dos tipos de SHG, 2-D y 3-D, y está demostrado la superioridad de la 3-D. Existen estudios comparativos entre la eficacia de la SHG 3-D y la histeroscopia, que afirman una similitud en los resultados que aportan, demostrando la elevada precisión diagnóstica de la SHG (**NE IIb**) (20). Existen estudios de menor evidencia científica que proponen la SHG 3-D como técnica de cribado de miomas submucosos previa a la histeroscopia (21).

- HISTEROSCOPIA

La histeroscopia (HYS) es la técnica más sensible y específica para el diagnóstico de los miomas uterinos submucosos. Esta permite visualizar directamente la localización, el aspecto macroscópico, la protrusión intracavitaria de mioma, el grado de alteración de la cavidad uterina y su resecabilidad. Tiene doble utilidad ya que permite tanto el diagnóstico como el abordaje terapéutico de los miomas submucosos.

Su utilización está altamente recomendada en los casos en los cuales los estudios previos no sean concluyentes para miomas uterinos o el sangrado vaginal persista (**NE Ib/A**).

- RESONANCIA MAGNETICA (RMN)

Es la mejor técnica de imagen, cuenta con la mayor sensibilidad y especificidad para la valoración del útero y sus anejos (22). Aporta información del tamaño, localización, número y perfusión de los leiomiomas, a su vez permite determinar y diferenciar la presencia de otras patologías uterinas como adenomiosis y sarcomas.

Su elevado coste hace que no sea eficiente realizar esta prueba a todas las pacientes y se reserva para los casos en los cuales el diagnóstico después de la realización del resto de pruebas diagnósticas sea incierto o para la planificación de tratamiento quirúrgico cuando sea necesario **(NE Ib/A)**.

- TOMOGRAFIA COMPUTERIZADA (TAC)

Tiene poca utilidad delimitando la localización de los miomas en relación con el endometrio y el miometrio (23).

### ***Diagnóstico diferencial***

(13)

Finalmente, antes de certificar el diagnóstico de un mioma uterino, se han de tener en cuenta ciertas entidades que pueden semejarse a este, y de esta forma realizar un correcto diagnóstico diferencial:

- ADENOMIOSIS

La principal diferencia de los miomas uterinos frente la adenomiosis y sarcomas es la ausencia de cápsula que separe la formación aberrante del tejido miometrial normal en estas dos últimas entidades. Las técnicas consideradas de elección para realizar el diagnóstico diferencial serán la ECO transvaginal, ECO Doppler y la RMN. La RMN se reserva para casos de duda diagnóstica en las ecografías, utilizándose con ella contraste con Gadolinio.

- SARCOMAS: Malignización de los miomas uterinos (24)

Los leiomiomas uterinos son tumores malignos del músculo liso del útero (miometrio). Su incidencia es muy baja (0,6 – 0,7 por 100.000 mujeres/año) (4). En una revisión sistemática que contaba con 6815 mujeres que se habían sometido a una miomectomía entre 1950 a 1993, en tan sólo 18 mujeres el diagnóstico anatomopatológico resultó ser un leiomioma (0,26%) (25). Estudios similares se han repetido en el tiempo con datos equiparables, mostrando que estos se encuentran principalmente en mujeres en la quinta década de la vida, sobretodo en mujeres de raza negra, y con incidencias similares. Por tanto, se puede concluir que la mayoría de los sarcomas uterinos aparecen en la menopausia y con más frecuencia en mujeres de raza negra. Se ha de sospechar riesgo de malignización de un mioma en mujeres que cumplan estas características epidemiológicas o en aquellas que presenten crecimiento de un mioma o debut sintomático. Pese a esto, existen evidencias de que el crecimiento rápido de un mioma no es un predictor de leiomioma.

Para diagnosticar un sarcoma uterino las dos pruebas de elección son la RMN y la evaluación ecográfica. El principal problema de su diagnóstico es que pueden permanecer asintomáticos y que sus características clínicas y de imagen son muy similares a las que obtendríamos de tumores benignos como los miomas o los adenomiomas. Los resultados de varios estudios sugieren una mayor probabilidad de malignidad ante la presencia de necrosis, distribución irregular de los vasos y contenido de ecogenicidad mixta. Existen otros hallazgos, de menor importancia, como la baja impedancia del flujo en el estudio Doppler color y aumento en la velocidad pico-sistólica, pero son menos específicas. Sin embargo, estas características se pueden encontrar en muchas ocasiones en los leiomiomas también, por lo que el problema recae sobre el hecho de que ambas entidades no se pueden realmente diferenciar por la clínica ni por ninguna técnica de imagen (26).

Se han realizado estudios con el objetivo de clarificar si existe riesgo de que los miomas uterinos puedan malignizar y transformarse en leiomiosarcomas, y pese a estos, nunca se ha podido asegurar si los LMS surgían espontáneamente o derivaban de los miomas uterinos. Estudios genéticos actuales han permitido demostrar que la gran parte de los leiomiosarcomas surgen de manera independiente (27) y en pocos casos se ha podido demostrar la derivación de estos a partir de la malignización de un mioma. En definitiva, a hipótesis de que los leiomiosarcomas uterinos son el resultado de una degeneración maligna de los leiomiomas no ha podido demostrarse.

El diagnóstico de los miomas uterinos no es complejo, existen métodos con evidencia comprobada que permiten su rápida identificación y diferenciación de otras entidades con clínica similar. Las indicaciones y niveles de evidencia de cada una de las técnicas diagnósticas se resumen en la tabla (Anexo 4).

### 5.5 Tratamiento

A la hora de hablar del tratamiento de los miomas uterinos se ha de señalar que actualmente no se recomienda tratar los leiomiomas asintomáticos de forma profiláctica. Pese a ello, existen determinadas excepciones donde se incluyen mujeres con deseo genésico que presentan MU submucosos que distorsionan la cavidad uterina y mujeres con compresión ureteral que conlleva una hidronefrosis moderada/severa.

En las mujeres con miomas sintomáticos, el principal objetivo es aliviar la sintomatología derivada de su presencia. El tipo de intervención a realizar y el momento en el que se llevará a cabo se individualizarán en cada paciente en base a (12):

- Tipo y severidad de los síntomas
- Tamaño del mioma
- Localización del mioma
- Edad de la paciente
- Deseo genésico e historia obstétrica

#### ***Manejo expectante***

En la actualidad no existe una evidencia sólida sobre el seguimiento de miomas uterinos en mujeres asintomáticas o en mujeres que han rechazado someterse a tratamiento ya sea médico o quirúrgico debido a que la mayoría tienden a mantenerse estables en el tiempo. Sin embargo, muchos miomas pueden sufrir una reducción de su tamaño durante la menopausia y durante el postparto, lo cual indica que el manejo expectante puede ser una opción adecuada en determinadas mujeres, basándonos en la sintomatología y la decisión última de la paciente.

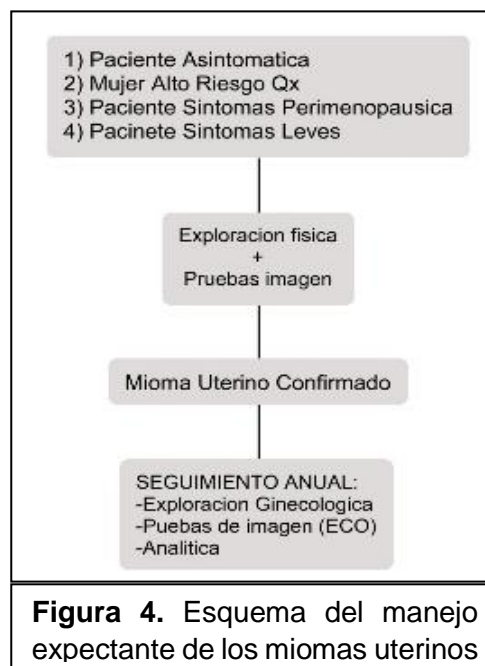
Antes de indicar el seguimiento expectante de una masa pélvica en una paciente, lo primero que se debe hacer es confirmar que la masa a la que nos referimos es un mioma benigno y no se trata de un proceso maligno (por ejemplo, un tumor ovárico o similar). Para ello se emplean técnicas de imagen, preferiblemente ultrasonidos. A continuación se ha de realizar un correcto diagnóstico diferencial valorando todas las patologías que pudiesen ocasionar los síntomas concretos.

El último paso consiste en el seguimiento anual de la paciente mediante exploraciones ginecológicas seriadas y, en caso de que la paciente presente signos o síntomas de anemia o sangrados uterinos abundantes, solicitar hemograma completo. Es importante

recordar que si los síntomas aumentan su severidad o el mioma crece se volverá a hacer una evaluación y se propondrán las opciones terapéuticas pertinentes (Figura 4).

Esta puede ser la mejor opción de tratamiento en:

- Mujeres totalmente asintomáticas
- Mujeres con alto riesgo quirúrgico
- Mujeres sintomáticas perimenopáusicas
- Mujeres con síntomas leves que no alteren su calidad de vida (28)



**Figura 4.** Esquema del manejo expectante de los miomas uterinos

### ***Tratamiento médico***

(12)(13)(14)

Existe una importante falta de ensayos clínicos randomizados que demuestren la existencia de evidencia de la efectividad del tratamiento médico en el manejo de las mujeres con miomas uterinos sintomáticos (29). No se considerará iniciar un tratamiento médico en los casos de miomas asintomáticos **(NE Ib/A)**.

Ciertos estudios sugieren que el tratamiento médico puede aportar un adecuado alivio sintomático, principalmente en mujeres cuyo síntoma predominante sea el sangrado uterino. En general, hasta el 75% de las mujeres presentan mejoría de los síntomas durante el primer año de tratamiento, pero la tasa de fallo a largo plazo es elevada (30). Como consecuencia, hasta el 60% de estas mujeres acaban sometiéndose a un tratamiento quirúrgico. El tratamiento médico puede utilizarse también de forma prequirúrgica, el objetivo en estos casos es disminuir el tamaño del mioma, controlar/reducir el sangrado y mejorar los niveles de hemoglobina, facilitando así el procedimiento quirúrgico.

El tratamiento médico de los miomas uterinos se basa en tres pilares fundamentalmente, AINEs, antifibrinolíticos y terapias hormonales. Existen muchos fármacos, la evidencia de gran parte de ellos no ha sido probada, y sus indicaciones son muy diversas, haciendo que existan múltiples variantes de tratamiento para cada paciente.

- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Los AINES no han demostrado la reducción del sangrado uterino en mujeres con miomas uterinos **(NE Ib/A)**. Sin embargo su utilidad sí que se ha demostrado para el control del dolor (dismenorrea) **(NE IIa/B)** (31). En definitiva, los AINES son fármacos que pueden considerarse como tratamiento de los síntomas de masa asociados a los miomas uterinos, principalmente al dolor y molestias inespecíficas.

- ANTIFIBRINOLITICOS

El ácido tranexámico es el más usado y es eficaz en el tratamiento del Sangrado Menstrual Abundante (SMA) (32) tanto idiopático como asociado a miomas uterinos. Debido a estos resultados se considera un tratamiento adecuado para ser prescrito en estas pacientes **(NE IIa/B)**.

- TRATAMIENTOS HORMONALES

Las hormonas esteroideas influyen en la patogénesis de los leiomiomas, pero la compleja relación establecida hormona-mioma provoca que su efecto no esté definido de forma precisa. Al aportar compuestos hormonales específicos, el momento, la duración de la exposición y el método de administración junto con muchos otros factores pueden ser importantes en la interacción.

La combinación de anticonceptivos hormonales y progestágenos se prescribe con bastante asiduidad para el control del sangrado uterino anormal, pero su eficacia se ha mostrado limitada en el tratamiento de los leiomiomas. Estos fármacos han mostrado ser útiles en mujeres con SMA y coexistencia de otros síntomas como dismenorrea o anovulación crónica. Por otra parte, estos tratamientos hormonales no han demostrado efectividad disminuyendo los síntomas de masa.

Actualmente existe evidencia de que, en ciertas mujeres, los contraceptivos hormonales se han asociado a una disminución del riesgo de desarrollo de miomas. Pese a ello, su uso no está claro como método de prevención primaria o secundaria (33).

### Anticoncepción Combinada (estrógenos-gestágenos)

La experiencia clínica indica que los tratamientos anticonceptivos combinados forman parte de la primera línea de tratamiento del sangrado uterino abundante, asociado o no a los miomas uterinos y a su vez pueden ser beneficiosos en otros síntomas ginecológicos concurrentes. Todo ello provoca que estén indicados antes de proceder a tratamientos más agresivos/invasivos. El mecanismo de acción de los anticonceptivos es la atrofia endometrial.

No existen datos que indiquen qué formulación de estrógenos-progestágenos tenga más efecto, pues todas parecen actuar de forma similar, asimismo las distintas vías de administración (anillo, parche, píldoras...) parecen no tener diferencias significativas (12).

El tratamiento con anticoncepción combinada debe replantearse en caso de que la paciente empeore su sintomatología o aparezcan síntomas relacionados con efecto masa del mioma.

En resumen, la anticoncepción combinada es un método útil para controlar el sangrado uterino, tanto asociado a los miomas como a otras patologías ginecológicas. Pero no resultan útiles para el control de los síntomas de masa y dolor **(NE IIb/C)**.

### Progestágenos (implantes, inyecciones y pastillas)

No existen datos con suficiente evidencia para determinar la efectividad de la administración de progestágenos sólo como tratamiento de los miomas uterinos. Por lo que respecta a su mecanismo de acción, los progestágenos son un factor de crecimiento para los miomas, sin embargo generan una atrofia endometrial. No se ha visto que su utilización implique modificaciones del tamaño uterino.

En conclusión; no son un tratamiento para los miomas uterinos pero son útiles para el control de sangrado uterino anormal a corto-medio plazo **(NE IV/C)** (13), por tanto pueden ser considerados para el control de síntomas leves en mujeres que necesitan contracepción.



### DIU liberador de Levonorgestrel (DIU-LNG, MIRENA)

No existen estudios aleatorizados que evalúen el uso de DIU-LNG en el SMA asociado a leiomiomas, sin embargo sí existen estudios observacionales y revisiones sistemáticas que han demostrado una reducción del tamaño uterino y del sangrado (hasta 94% en 3 meses) (28), asociando una mejora de la hemoglobina, hematocrito y ferritina en las pacientes portadoras **(NE IIa/B)**. Una ventaja secundaria es la contracepción aportada en las mujeres que lo deseen.

En conclusión, resultan muy eficaces para el control del SMA y la reducción del tamaño uterino, pueden ser considerados como primera línea de tratamiento y su única contraindicación relativa es la presencia de miomas uterinos intracavitarios accesibles por histeroscopia (12), ya que se asocian a una gran tasa de expulsiones y dificultad en su inserción.

### Agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (a-GnRH)

Fueron el primer tratamiento indicado para los miomas uterinos y continúan siendo su tratamiento médico más eficaz. Provocan una inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-glándula mediante el bloqueo del feedback negativo, de esta forma logran un estado de hipogonadismo hipogonadotropo (similar al obtenido en la menopausia). Su utilización ocasiona amenorrea, mejoría de la anemia y disminución del tamaño uterino (35-60%) tras tres meses de tratamiento, con su consiguiente mejoría sintomática. Sin embargo, tras interrumpir el tratamiento se produce una rápida reaparición de la menstruación y recuperación del tamaño inicial.

Pese a su gran efectividad actualmente su indicación se ha visto muy limitada debido a los importantes efectos secundarios que ocasiona tras su uso prolongado: sofocos, alteraciones del sueño, sequedad vaginal, mialgias, artralgias y pérdida de masa ósea. La pérdida de masa ósea es el efecto secundario más grave y el cual conlleva la retirada del tratamiento en la mayoría de casos.

A modo de resumen, el uso de los agonistas de GnRH ha quedado limitado a terapia prequirúrgica. Se prescriben durante los 3-6 meses previos a la intervención quirúrgica erradicadora de leiomiomas, facilitando el acto quirúrgico **(NE Ib/A)** gracias a tres acciones:

- Reducción de la pérdida de sangre.

- Aumento del número de candidatas que pueden ser operadas por vía vaginal.
- Aumento del número de candidatas a una intervención quirúrgica mediante incisión abdominal transversa en lugar de laparotomía media.

Se ha de tener en cuenta que no han de utilizarse en como tratamiento prequirúrgico en todos los casos. Si tras 2-3 meses de tratamiento no han disminuido el tamaño del mioma, se debería abandonar su utilización y no continuar hasta los 6 meses ya que la paciente tan solo presentaría efectos secundarios sin ningún beneficio. Tampoco se deberían administrar si el tamaño del mioma no suponga una dificultad para el acto quirúrgico.

Hoy en día, la FDA ha aprobado el uso de LEUPROLIDE asociado a la ferroterapia como tratamiento preoperatorio, nunca como tratamiento médico a largo plazo. Las opciones terapéuticas equivalentes existentes son:

- Leuprolide acetato depot I.M (3,75mg/mes o 11,25mg/3 meses)
- Goserelin acetato subcutáneo (3,6mg/mes o 10,6mg/3 meses)
- Nafarelin acetato intranasal (2 inhalaciones/día)

#### TERAPIAS ADD-BACK (12, 13)

Se ha estudiado como minimizar los efectos secundarios de los agonistas de la GnRH, permitiendo así un uso más prolongado. De esta forma surgió la terapia add-back, consistente en la administración de estrógenos y progestágenos a bajas dosis después de la fase inicial de disregulación del ciclo hormonal, ya que es necesario llegar primero a este punto para conseguir la reducción del tamaño del mioma.

Con la utilización de esta terapia se consigue disminuir los efectos adversos del uso de a-GnRH derivados del hipoestronismo sin impedir la reducción del volumen del mioma. Las terapias add-back que presentan evidencia actualmente son:

- Tibolona (**NE IIa/B**)
- Estrógenos (**NE III/B**)
- Raloxifeno

La utilización de anticonceptivos combinados no está indicada como terapia add-back.

### Antagonistas de la GnRH

Los antagonistas de la GnRH tiene un efecto clínico similar al de los a-GnRH pero con la ventaja de que el inicio de su efecto es más rápido y no provocan el efecto flaire-up inicial observado en estos últimos. Su mecanismo de función es el bloqueo competitivo de los receptores de GnRH endógena. Su principal inconveniente es que su único método de administración es mediante inyecciones diarias.

Se están llevando a cabo estudios con el objetivo de investigar:

- Nuevas generaciones de estos fármacos que aporten una vía administración más cómoda o que aumenten su semivida
- El comportamiento de los miomas tras la retirada del tratamiento

La ausencia de estudios conlleva que, actualmente, no se recomienda el uso de antagonistas de la GnRH para el manejo de los miomas uterinos **(NE IIb/C)** (14).

### Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERM):

#### Raloxifeno

Los SERM son ligando de receptores estrogénicos no esteroideos que llevan a cabo acciones estrogénicas agonistas/antagonistas de los tejidos específicos. Pueden ser útiles en el tratamiento de los miomas por las modificaciones que producen en los receptores de estrógenos, bloqueando su actividad a nivel del mioma. Su uso es conocido en el tratamiento del cáncer de mama con receptores positivos. Estos son el tamoxifeno y el raloxifeno.

En el manejo de los miomas uterinos solo el raloxifeno está siendo sometido a ensayos clínicos, pues el tamoxifeno tiene efectos adversos inaceptables para ser utilizado en estas pacientes (13). Su eficacia no está clara, no existe en la actualidad suficiente evidencia para su uso sistemático.

Los estudios muestran en mujeres postmenopáusicas resultados esperanzadores. Sin embargo, los resultados en mujeres en edad reproductiva han sido poco convincentes (12, 34). En los estudios comentados, los SERM mostraron una reducción clínicamente significativa del tamaño del mioma respecto al placebo, pero no demostraron una mejoría sintomática. Por lo que respecta a sus efectos adversos, su uso a altas dosis puede estar relacionado con un aumento del riesgo de trombosis venosa.

### Inhibidores de la Aromatasa

Estos fármacos actúan de manera rápida reduciendo el tamaño de los miomas y los síntomas asociados en mujeres perimenopáusicas (**NE III/Buena práctica clínica**). Tienen pocos efectos secundarios, muchos menos que otros tratamientos hormonales, sin embargo necesitan más estudios que determinen la duración de su respuesta, los riesgos y su coste-efectividad para que puedan ser autorizados como un tratamiento médico para el manejo de los leiomiomas. Por lo cual, en estos momentos no se recomienda el uso de inhibidores de la aromatasa debido a su baja evidencia.

### Moduladores Selectivos de los Receptores de Progesterona (SPRM):

#### Acetato de Ulipristal y Mifepristona

(29, 34, 35)

Los fármacos que modulan la acción de la progesterona se están utilizando cada vez más como primera línea en el tratamiento médico de los miomas uterinos. Las principales ventajas que aportan son su administración oral y los escasos efectos secundarios que ocasionan. Respecto a los inconvenientes, el principal es la dilatación glanduloquística endometrial benigna, aparece con su utilización a largo plazo y desaparece al retirar el tratamiento. Debido a este efecto secundario la mayoría de ellos se utilizan en ciclos intermitentes con periodos libres de fármaco.

La realización de ensayos clínicos aleatorizados utilizando SPRM respecto a placebo ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en la disminución del sangrado, dolor y tamaño del mioma sumado a un aumento de la calidad de vida asociada.

#### ▪ ACETATO DE ULIPRISTAL

Es uno de los tratamientos SPRM más novedosos y de mayor efectividad en lo que respecta al control de los síntomas asociados a los miomas uterinos. Esta seguridad y eficacia se ha demostrado con la realización de 4 ensayos clínicos en fase III (**NE Ia/A**) los cuales mostraron una disminución de las metrorragias, aumento de la hemoglobina y disminución del tamaño del mioma a la vez que determinaron la escasa presencia de efectos secundarios debido a que, a diferencia de los a-GnRH, no altera los niveles de FSH y no produce síntomas vasomotores en las pacientes.

El único efecto secundario que se demostró en estos estudios fue el desarrollo de una dilatación glandular quística benigna del endometrio que cedía a al abandonar el tratamiento.

Con los resultados obtenidos se concretó que la dosis óptima de AUP es 5mg/día durante ciclos de 3 meses, con un intervalo de descanso de dos meses, iniciando su toma de nuevo en la primera semana del ciclo menstrual (35). El resumen de los 4 estudios muestra el desarrollo del fármaco a través del tiempo:

El PEARL I se encargó de comparar el AUP con placebo en un estudio aleatorizado de 242 pacientes con SMA, anemia asociada a leiomiomas y en mujeres con tamaños uterinos por debajo de las 16 semanas de gestación (36). En el grupo tratado con acetato de ulipristal se demostró la disminución significativamente mayor del SMA (91% en el grupo tratado con 5mg/día, 92% en el grupo tratado con 10mg/día, 19% en el grupo tratado con placebo). El incremento de hemoglobina fue significativo también, al igual que la reducción del tamaño de los miomas (21% en el grupo tratado con 5mg/día, 12% en el grupo tratado con 10mg/día, incremento de un 3% en el grupo tratado con placebo). En ningún grupo se evidenciaron casos de hiperplasia o de cáncer de endometrio.

El PEARL II fue una revisión posterior en la cual se comparó el acetato de ulipristal (5mg/día o 10mg/día) con leuprolide ( $\alpha$ -GnRH 3,75mg/mes). La disminución del SMA fue similar en los tres grupos, pero la rapidez de la ducha reducción fue mayor en los dos grupos tratados con AUP (6 días vs 30 días), a lo que sumamos una menor incidencia de efectos secundarios vasomotores, sofocos principalmente. La reducción del volumen uterino fue menor en el caso del acetato de ulipristal (20% en el grupo tratado con 5mg/día, 22% en el grupo tratado con 10mg/día, 47% en el grupo tratado con leuprolide) (37).

Finalmente, con el PEARL III se valoró el uso del AUP en la terapia a largo plazo en cuatro periodos de tres meses separados por un periodo de abstinencia terapéutica, con un la administración en el periodo de ausencia de tratamiento de acetato de norethindrone (38). No se demostraron diferencias significativas entre el grupo abstinente de aquel que utilizó norethindrone en los periodos ventana, excepto un acortamiento de la duración de la menstruación.

Por último, el PEARL IV investigó el uso del acetato de ulipristal en cuatro ciclos con diferentes dosis, demostrando diferencias entre la administración de 5 y 10 mg de AUP. Se observaron cambios significativos en la menstruación y en el volumen del mioma con la repetición de los periodos de tres ciclos sin incremento de los efectos secundarios (39). En conclusión, este estudio aceptó el uso a largo plazo del AUP.

#### ALERTA USO ACETATO ULIPRISTAL

Pese a los buenos resultados demostrados hasta el momento, recientemente (2018) la EMA a través del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha emitido una alarma sobre el uso del acetato de ulipristal. A nivel estatal, el MSSI, a través de la AEMPS, publica unas recomendaciones para profesionales sanitarios motivada por la notificación de varios casos de daño hepático grave, incluyendo algunos que condujeron al trasplante hepático de las pacientes. Debido a este motivo en la actualidad está recomendado:

- No iniciar nuevos tratamientos con acetato de ulipristal
- En pacientes que estén siendo sometidas al tratamiento:
  - o Monitorizar mensualmente la función hepática durante la duración del tratamiento y las 2-4 semanas posteriores a su finalización.
  - o Suspender el tratamiento en caso de elevación de las transaminasas por encima de dos veces su valor normal
  - o Informar a las pacientes sobre el posible riesgo de daño hepático.

#### ▪ MIFEPRISTONA

Es el SPRM mas estudiado. Es capaz de producir una reducción del tamaño de los miomas entre un 26-74% (comparable a los a-GnRH) y una mejora de los síntomas asociados (**NE Ib/A**). Al cesar el tratamiento se produce un crecimiento lento de los miomas, además muchas de las mujeres sometidas a este tratamiento quedan en amenorrea.

Pese a todos los beneficios presentados la FDA no lo indica como tratamiento para los miomas uterinos debido a:

- Problemas con la dosificación.
- Aparición de hiperplasia endometrial, sin evidencia de malignización, lo cual puede limitar su uso a largo plazo.
- Elevación de las transaminasas si se utilizan altas dosis.

### Fármacos Androgénicos: Danazol y Gestirona (34)

#### ▪ DANAZOL

El danazol es un derivado de la 19-nortestosterona, posee efectos androgénicos, progestágenos y antiestrogénicos. Su efecto consiste en inducir la amenorrea e inhibir el crecimiento endometrial, lo cual lo hace eficaz para el tratamiento del SMA y el control de la anemia. Sin embargo no parece disminuir el volumen uterino.

Presenta una gran cantidad de efectos secundarios, los cuales son su principal inconveniente (aumento de peso, calambres musculares, disminución del tamaño del pecho, hirsutismo, acné, aumento enzimas hepáticas, disminución del colesterol HDL, depresión, cambios de humor y sofocos). Esto hace que en la actualidad su utilización en el tratamiento de los miomas uterinos no este recomendada **(NE IV/C)**.

#### ▪ GESTIRONA

Se trata de otro esteroide androgénico, su efecto farmacológico es similar al Danazol, pero consigue una disminución del tamaño de los leiomiomas e induce amenorrea.

Una de sus principales ventajas es el efecto residual prolongado tras su abandono, manteniendo el tamaño reducido de los miomas hasta 18 meses en el 89% de las pacientes. Al igual que el danazol, los estudios sobre estos dos fármacos son muy limitados lo que evita la existencia de una evidencia sólida sobre su uso, por ello no está recomendado su uso en el tratamiento de los miomas uterinos **(NE IV/C)**.

El tratamiento médico de los miomas uterinos está compuesto por un gran número de fármacos. Muchos de estos no presentan estudios suficientes que apoyen su utilización ambulatoria, otros presentan efectos secundarios inadmisibles o sus efectos de control de los síntomas son muy leves. En definitiva, el control médico de los miomas uterinos es complejo y existen muchas variantes. Esto conlleva un estudio de cada caso de manera individualizada, de forma que se pueda escoger el tratamiento con mejor evidencia. La tabla resumen recoge las indicaciones, niveles de evidencia y grados de recomendación de uso de cada fármaco. (Anexo 5)

### ***Tratamiento quirúrgico***

La cirugía es el tratamiento definitivo de los miomas uterinos. Existen diversos métodos de los cuales la histerectomía es el más utilizado y el más eficaz (12 - 14).

- **INDICACIONES**

Ante un mioma uterino siempre se han de plantear las distintas opciones terapéuticas. La opción quirúrgica es una de ellas y se planteara cuando la paciente presente:

- Síntomas moderados/graves: sangrado uterino anormal o síntomas por efecto masa.
- Infertilidad o abortos de repetición.

La evaluación de la malignidad no será una indicación quirúrgica, a excepción de aquellas mujeres que presenten un crecimiento extremadamente rápido del mioma o cuando el tamaño del útero miomatoso no permita la valoración de los anejos (34, 40).

- **HISTERECTOMIA**

Es el método quirúrgico más clásico y el más utilizado, actualmente se realiza en mujeres que cumplen alguno de los siguientes requisitos:

- Hemorragia aguda que no responde a otros tratamientos.
- Mujeres con deseo genésico cumplido y que presentan a su vez alguna patología acompañante o un riesgo aumentado de sufrirla (neoplasia cervical intraepitelial, endometriosis, adenomiosis, hiperplasia endometrial o riesgo aumentado de cáncer ovárico o uterino).
- Pacientes que no han respondido a tratamientos previos mínimamente invasivos.
- Mujeres con deseo genésico cumplido y sintomatología significativa.

Los miomas uterinos son la indicación más común de histerectomía en nuestro medio, llegando a representar el 30% del total de histerectomías en mujeres caucásicas y hasta el 50% en mujeres de raza negra. El riesgo acumulado de histerectomía en las mujeres



con edades comprendidas entre los 25 y los 45 años es de un 7% en total, pudiendo llegar hasta el 20% en mujeres de raza negra.

La principal ventaja que lleva a la histerectomía a ser un procedimiento tan utilizado es que consigue, de manera instantánea, eliminar tanto los síntomas actuales como los riesgos de aparición de futuros síntomas y de recurrencia de los previos. Es por esto que es una opción muy atractiva para las mujeres que han completado su deseo reproductivo.

Nunca se ha de olvidar que es un procedimiento quirúrgico importante y como tal no está exento de complicaciones. La morbilidad asociada a esta intervención puede sobrepasar los beneficios cuando los síntomas estén producidos por un mioma subseroso solitario, un mioma pediculado o un mioma submucoso. En estos casos la elección más apropiada es la realización de una miomectomía por vía laparoscópica o histeroscópica. Otra de las excepciones a la histerectomía son los casos en los que el único síntoma de la paciente es el sangrado anormal leve o en aquellas mujeres perimenopáusicas. En estos casos la elección terapéutica podrá ser de carácter más conservador (DIU-LNG, ablación endometrial...).

Las vías de abordaje en la histerectomía pueden ser abdominal (laparoscópica o laparotómica) o vaginal. La elección dependerá de la situación, tamaño y otras características del mioma, así como la comodidad y los recursos disponibles, prefiriéndose siempre la vía menos invasiva. La histerectomía puede ser de dos tipos:

- Total: se extirpa tanto el cuerpo como el cuello uterino.
- Subtotal: se extirpa únicamente el cuerpo uterino.

La histerectomía subtotal por vía laparotómica, con la preservación del cuello del cérvix, acorta el tiempo de cirugía disminuyendo el número de complicaciones quirúrgicas (**NE Ib/A**), no ocurre así en histerectomía subtotal por vía laparoscópica, ya que se incluye en esta el tiempo de morcelación. Por lo tanto se puede concluir que la histerectomía subtotal es una alternativa mejor a la total si la vía de abordaje es laparotómica (**Recomendación B**) mientras que la vía laparoscópica subtotal tiene un número de complicaciones mayor.

Por lo que respecta a la calidad de vida postquirúrgica, la realización de una histerectomía total o subtotal no provoca diferencias significativas. La calidad de las relaciones sexuales, aparición de trastornos pélvicos y síntomas urinarios o gastrointestinales es similar en ambas intervenciones **(NE Ib/A)**.

- MIOMECTOMIA

La miomectomía es la intervención quirúrgica que se caracteriza por la exéresis directa del mioma, es la opción recomendada en mujeres sintomáticas que:

- No han cumplido su deseo genésico
- Desean conservar su útero
- En ciertos casos que presenten problemas reproductivos (24)

Es un tratamiento muy rápido y eficaz para el control del sangrado y de la presión pélvica pero su principal inconveniente es la posible no resección del mioma por completo y persistencia del riesgo de aparición de nuevos miomas **(NE IIa/B)** (14). El procedimiento puede llevarse a cabo mediante laparotomía, laparoscopia, histeroscopia o vía vaginal.

La vía clásica de exéresis de los miomas subserosos e intramurales ha sido la laparotomía, sin embargo con el paso del tiempo la laparoscopia es cada vez más común. Esto se debe a que está asociada a un menor sangrado intraoperatorio, menor disminución de los niveles de hemoglobina, disminución del dolor postoperatorio y una mejor recuperación, pero por otro lado el tiempo de la cirugía aumenta **(NE Ia/A)**. Optar por el abordaje laparoscópico depende de factores como la localización, el tamaño y el número de miomas.

Respecto al tamaño máximo del leiomioma que puede ser abordado por esta vía depende de la experiencia del cirujano y del tiempo quirúrgico previsto. Se considera un límite razonable 12cm en los miomas únicos o más de 3 miomas de 6 cm.

La resección por vía histeroscópica es el tratamiento quirúrgico de primera línea en los miomas submucosos tipo 0 y 1 **(Recomendación B)** y en los miomas de tipo 2 hasta 4cm, siempre que la distancia hasta la serosa sea mayor de 5mm. Si la resección es incompleta se debe realizar una reintervención y completar en un segundo tiempo. Por

último, en los miomas que prolapsen a través del cuello uterino la miomectomía puede realizarse por vía vaginal.

Antes de realizar la exéresis del mioma es importante la optimización del estatus hematológico de la paciente. Es por esto por lo que en ciertas ocasiones, mujeres con anemia importante pueden beneficiarse del tratamiento con a-GnRH o gestágenos. La literatura actual no ha recomendado la utilización de los análogos de gonadotropinas de forma prequirúrgica como tratamiento de primera línea y hasta el momento siempre se había recomendado la utilización del AUP como la medicación preintervención ideal, sin embargo la nueva alarma con respecto a sus efectos secundarios hepáticos provocan que su utilización este contraindicada y que los a-GnRH vuelvan a recuperar su indicación.

#### MORCELACIÓN (41)

La morcelación es el proceso de triturado de la pieza quirúrgica o mioma que se ha obtenido durante el proceso quirúrgico por vía laparoscópica y cuyo tamaño es demasiado grande como para sacarlo por los puertos de entrada. Su utilización quedó desaconsejada por la FDA en el año 2014 aludiendo al riesgo de diseminación de tejido neoplásico inesperado (sarcoma uterino) fuera del útero.

No obstante, recientemente la SEGO ha publicado un documento donde concluye que la probabilidad de hallazgo inesperado de células sarcomatosas en el interior de un mioma es tan baja que la morcelación, preferiblemente de forma embolsada, será una técnica segura en miomectomías o histerectomías llevadas a cabo por vía laparoscópica y por cirujanos expertos en pacientes seleccionadas. Pese a ello siempre se debe informar del riesgo existente en el consentimiento informado.

- ABLACIÓN ENDOMETRIAL

La ablación endometrial es una técnica quirúrgica indicada en:

- Mujeres con deseo genésico cumplido y miomas submucosos sintomáticos

Esta técnica se puede realizar sola o en combinación con la resección histeroscópica del mioma submucoso y es una opción para el manejo de anomalías del sangrado **(NE IIa/B)**. Como los miomas intramurales y subserosos no se ven afectados por este procedimiento, los síntomas derivados del efecto masa no mejoran.

Existen distintos dispositivos de ablación endometrial, la mayoría diseñados para cavidades de tamaño normal y no se adaptan a cavidades irregulares. Ante la presencia de un mioma submucoso menor de 3cm se puede realizar la ablación con microondas, si el mioma es mayor de 3cm está indicado el balón térmico. Esta técnica es más empleada debido a la adaptación a las paredes del útero y la mayor tasa de éxitos.

- ALTERNATIVAS A LA CIRUGIA CONVENCIONAL (12 - 14)

- Miolisis (42 - 44)

La miolisis consiste en la destrucción in situ del mioma por vía laparoscópica o transvaginal, mediante la utilización de distintas fuentes de energía: electrocirugía, láser NdYAG, radiofrecuencia o criogenización. Su objetivo es conseguir la ablación térmica del mioma para reducir su tamaño. La miolisis por radiofrecuencia transvaginal es más fácil de realizar que la miomectomía laparoscópica. Las indicaciones se resumen en:

- Miomas submucosos tipo II (de dificultad por vía histeroscópica)
- Miomas intramurales
- Miomas en mujeres con deseo genésico
- Mujeres con hemorragias importantes en las que la cirugía está contraindicada

Un estudio multicéntrico determinó que la miolisis por radiofrecuencia fue muy bien tolerada, tenía una pronta recuperación y gran satisfacción de las pacientes, gracias a conseguir mejoras en la calidad de vida e importante alivio sintomático.

Las complicaciones que pueden aparecer al aplicar la técnica derivan de quemaduras térmicas en tejidos anejos producidos por la propia técnica o reacciones febriles como consecuencia del quemado de un gran volumen de tejido.

#### Oclusión de las Arterias Uterinas

Este procedimiento consiste en interrumpir el flujo de sangre al útero mediante un clampaje o ligadura de la arteria uterina. Puede realizarse tanto por vía laparoscópica como por vía vaginal y forma parte de una de las alternativas terapéuticas a la embolización de las arterias uterinas, menos eficaz a largo plazo pero mejor tolerada (**NE IIa/B**). Se ha de tener en cuenta que los estudios con esta técnica son muy limitados.

### Embolización de las Arterias Uterinas (EAU)

La embolización de las arterias uterinas es una técnica no quirúrgica, mínimamente invasiva, que se lleva a cabo mediante radiología intervencionista. Es una opción efectiva para el control de síntomas relacionados con los miomas en mujeres premenopáusicas, que quieren conservar su útero y no tiene deseos genésicos (**NE Ia/A**). La técnica consiste en disminuir el flujo de estas arterias y producir un infarto de los miomas sin llegar a producir una lesión permanente del miometrio normal. El resultado es una disminución del tamaño del mioma (30-46%), que a su vez ha demostrado una menor estancia hospitalaria, menor dolor y una vuelta a las actividades de la vida diaria más rápida que las pacientes que han sido sometidas a una histerectomía o una miomectomía (45). El inconveniente de esta técnica es que hasta el 20% de las pacientes requieren un segundo tratamiento con el tiempo (histerectomía, miomectomía, segunda EAU) para el control de los síntomas.

En definitiva, la EAU ha de plantearse como alternativa terapéutica en casos bien seleccionados en los cuales existe una contraindicación clara o un alto riesgo para el manejo quirúrgico convencional (**NE Ib/A**).

### Tratamiento con Ultrasonido de Alta Intensidad Focalizado Guiado por Resonancia Magnética (MRgFU)

Es una técnica de reciente aparición, y su objetivo es el tratamiento de miomas en mujeres premenopáusicas con deseos genésicos cumplidos. Presenta un perfil de seguridad excelente. Se trata de una técnica no invasiva termoablativa en la cual múltiples ondas de ultrasonidos se concentran en un pequeño volumen de tejido consiguiendo de esta manera temperaturas altas (55-90 °C) y la destrucción del mioma. Una de sus principales ventajas es que se puede realizar de forma ambulatoria.

El nivel de evidencia es limitado por lo que se requieren más estudios a largo plazo para determinar sus resultados reales y circunscribir las candidatas óptimas para este procedimiento.

El tratamiento quirúrgico de los miomas uterinos es la herramienta definitiva para el control de los síntomas. Existen distintas opciones la selección de las cuales dependerá, principalmente del deseo genésico de la mujer y el tipo de miomas. En la tabla resumen se recogen los diferentes métodos quirúrgicos, sus indicaciones y los niveles de evidencia y grados de recomendación de cada uno (Anexo 6).

## 5.6 Miomas y esterilidad

(13, 14)

Actualmente, con el avance de las técnicas de reproducción asistida, se ha aumentado el número de mujeres de edad avanzada con deseo genésico, lo cual conlleva un aumento del número total de mujeres con miomas uterinos en busca de un embarazo.

Pese a que hasta en el 5-10% de los casos de esterilidad podemos localizar leiomiomas, tan solo en un 2-3% del total de casos los miomas son identificados como la causa principal de dicha esterilidad. Los factores que influyen en que ciertos miomas provoquen esterilidad son su localización y su relación con la cavidad uterina. Los mecanismos causantes de esterilidad son (46):

- Interferencia en el transporte de gametos: producida por distorsión u oclusión de del útero, del cérvix y de las trompas.
- Fallo de implantación: provocado por alteraciones de la vascularización normal del endometrio, por la secreción anormal de fluidos intracavitarios o presencia de factores inflamatorios locales de manera continuada.

Teniendo en cuenta estos datos, se comprende la relación entre la infertilidad y la localización del mioma. De esta forma los miomas submucosos presentan una fuerte asociación entre la reducción de la fertilidad y el aumento de la tasa de abortos (**NE Ib/A**). Los miomas intramurales continúan presentando esta asociación pero de manera más débil (**NE III**). Los subserosos no tienen efecto reproductivo negativo (**NE II**).

### ABORTO Y MIOMA

Las tasas de aborto son superiores en las mujeres con miomas submucosos o intramurales, el riesgo es el doble que en las mujeres que no presentan miomas. En la actualidad, el único tratamiento indicado para estas mujeres con deseo genésico presente es la miomectomía, la cual ha demostrado que reduce a la mitad el riesgo de aborto respecto al tratamiento expectante.

### *Tratamiento del Útero Miomatoso y Fertilidad*

El tratamiento del útero con miomas ha de ser diferente si lo enfocamos desde el punto de vista reproductivo. Es importante conocer los distintos tratamientos existentes para poder elaborar recomendaciones en aquellas mujeres con deseo genésico de manera que podamos aumentar la fertilidad.

- Tratamiento médico: no hay evidencia de ningún tratamiento médico que consiga aumentar la fertilidad. Actualmente se valora la utilización de los análogos de gonadotropinas de forma prequirúrgica para conseguir un abordaje menos agresivo. Por otro lado el AUP está temporalmente contraindicado
- Tratamiento quirúrgico: será la opción terapéutica de elección en mujeres con alteraciones de fertilidad. Existen múltiples técnicas quirúrgicas.

La histerectomía está absolutamente contraindicada debido a que anula totalmente la fertilidad de la mujer.

La miomectomía es el tratamiento de elección en pacientes con deseos reproductivos no cumplidos y miomas intramurales o submucosos. Pese a tener una gran experiencia, nunca debe realizarse sin una indicación clara y una evidencia importante de beneficio.

- Miomectomía histeroscópica. De elección en miomas submucosos que protruyen en la cavidad uterina. Ha de realizarse antes de cualquier procedimiento de reproducción asistida ya que mejora los resultados gestacionales. Incluso mujeres asintomáticas se verán beneficiadas en su fertilidad si estos miomas se resecan por histeroscopia **(NE Ia/A)**
- Miomectomía abdominal. Se planteará en miomas intramurales y subserosos, con un tiempo mínimo de espera de 3-6 meses antes de buscar la gestación de nuevo. Tras el procedimiento las tasas de gestación aumentan hasta un 40-50% (47). No existen diferencias significativas entre el abordaje laparoscópico o laparotómico

**RESUMEN DE EVIDENCIA RECOMENDACIÓN DE MIOECTOMIA EN  
MUJERES INFERTILES**

Mujeres infértiles con miomas submucosos → **(NE II)**

Mujeres infértiles con miomas sintomáticos → **(NE IV)**

Fallos repetidos de FIV en mujeres con miomas intramurales → **(NE IV)**

Respecto a la miolisis no existen estudios todavía con suficiente evidencia científica. En la oclusión de las arterias uterinas los resultados son escasos como para poder ofrecerla a este tipo de pacientes y, por último, la embolización de las arterias uterinas se considera una contraindicación relativa en el tratamiento de los miomas para mujeres con deseo genésico no cumplido.

En definitiva, en mujeres con miomas y problemas de infertilidad la miomectomía es el tratamiento de elección en la actualidad. El resto de procedimientos no han demostrado la eficacia y seguridad suficientes como para aportar un grado de recomendación adecuado (48).



## 6. ANEXOS

*Anexo 1. Clasificación de Recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible*

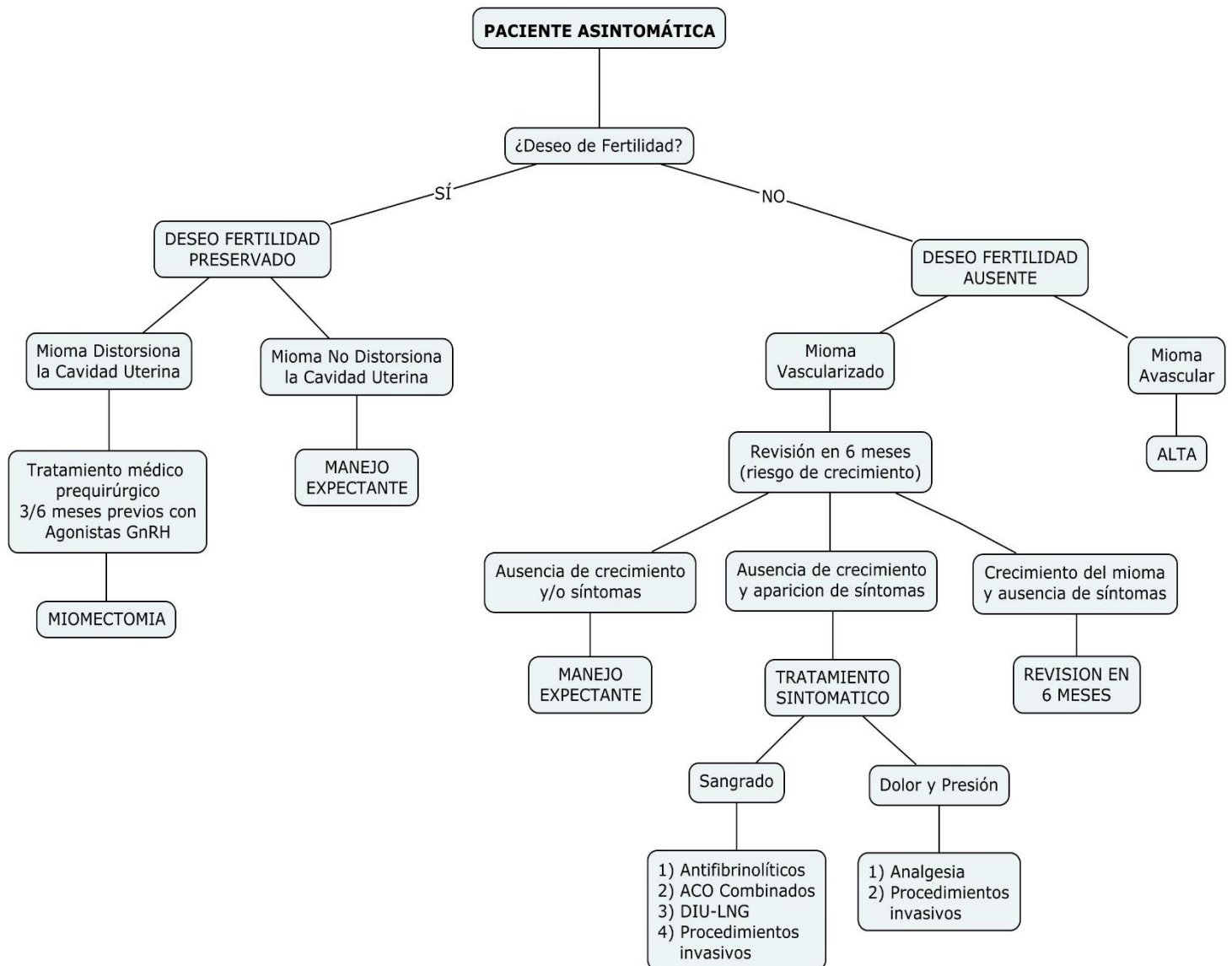
| <b>CLASIFICACION DE LAS RECOMENDACIONES EN FUNCION DEL NIVEL DE EVIDENCIA DISPONIBLE</b> |  |
|--|--|
| Ia   | La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados  |
| Ib   | La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado  |
| IIa  | La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar   |
| IIb  | La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado  |
| III  | La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles |
| IV   | La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio                                  |

*Anexo 2: Grados de Recomendación*

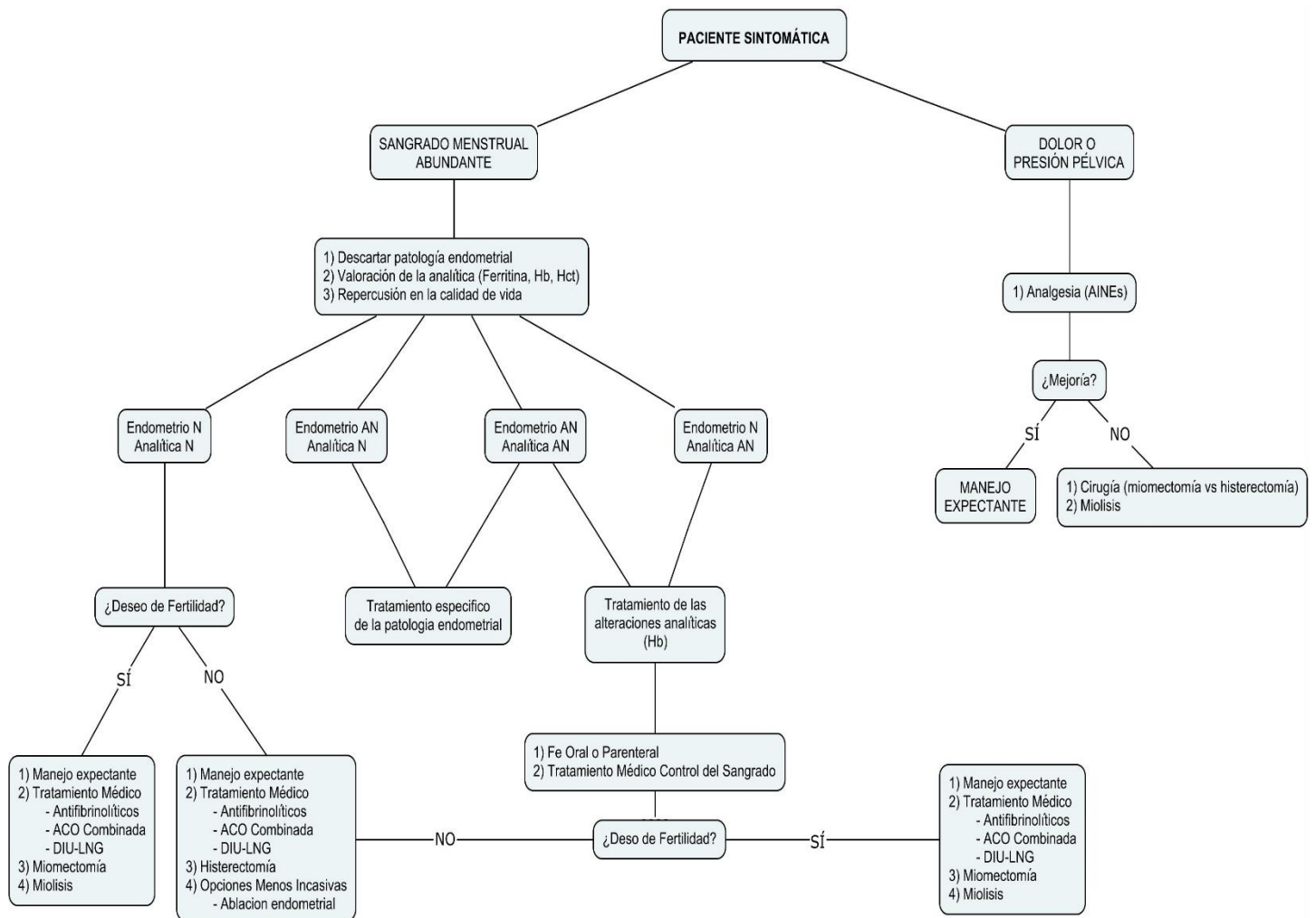
| <b>GRADOS DE RECOMENDACIÓN</b> |   |
|--------------------------------|---|
| A                              | Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib).           |
| B                              | Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III). |
| C                              | La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV).                                |

Anexo 3: Esquemas de Manejo de las Pacientes

1) Manejo de paciente asintomática



## 2) Manejo de paciente sintomática



*Anexo 4: Resumen de métodos diagnósticos. Indicaciones y niveles de evidencia*

| <b>METODO<br/>DIAGNOSTICO</b> | <b>TIPO</b>                             | <b>INDICACIONES</b>   | <b>NIVEL DE<br/>EVIDENCIA</b> |
|-------------------------------|---|---|-------------------------------|
| <u>Exploración<br/>Física</u> | Exploración<br>Ginecológica<br>Bimanual | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toda mujer que acuda a consulta ginecológica.</li> <li>- Útero en saco de patatas</li> </ul>   | NE III                        |
| <u>Ultrasonidos</u>           | ECO transvaginal                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sospecha + MU en exploración física</li> <li>- Síntomas compresivos sospechosos</li> </ul>   | NE Ib<br>Recomendación<br>A   |
|                               | ECO Abdominal                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sospecha + MU no visible en ECO TV</li> <li>- Permite completar el estudio diagnóstico</li> </ul>  | NE I Ib<br>Recomendación<br>C |
|                               | ECO Doppler                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico diferencial MU</li> <li>- Valora vascularización y prevé crecimiento</li> </ul>  |                               |
|                               | Sonohisterografía                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sospecha de MU submucosos</li> <li>- Mejora su detección respecto otros US (similar a Histeroscopia)</li> </ul>  | NE I Ib<br>Recomendación<br>C |
| <u>Histeroscopia</u>          |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sospecha de MU Submucosos (Mejor técnica diagnóstica de estos)</li> <li>- Estudios MU – y persistencia de síntomas</li> <li>- Permite tratamiento</li> </ul> | NE Ib<br>Recomendación<br>A   |
| <u>RMN</u>                    |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios MU – y alta sospecha de su presencia</li> <li>- Estudio prequirúrgico</li> </ul>  | NE Ib<br>Recomendación<br>A   |
| <u>TC</u>                     |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poca utilidad</li> </ul>   |                               |

**Figura 5.** Tabla resumen de los métodos diagnósticos de los miomas uterinos, indicaciones y nivel de evidencia

*Anexo 5: Resumen de los tratamientos médicos. Indicaciones, características y niveles de evidencia*

| <b>FARMACO</b>                              | <b>INDICACIONES y CARACTERISTICAS</b>   | <b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>         |
|---|---|-----------------------------------|
| <u>AINE</u>                                 | - Si el síntoma principal es dismenorrea  | NE IIa<br>Recomendación<br>B      |
| <u>Antifibrinolíticos</u>                   | - Si el síntoma principal es SMA  | NE IIa<br>Recomendación<br>B      |
| <u>ACO combinada</u><br>(estrog. + gestag.) | - Si el síntoma principal es SMA  |                                   |
| <u>Progestágenos</u>                        | - No se consideran un tratamiento por si solos<br>- Se pueden plantear para el control de síntomas leves en mujeres que necesitan anticoncepción        | NE IIa–IV<br>Recomendación<br>B-C |
| <u>DIU-LNG</u>                              | - Si el síntoma principal es SMA<br>- Mejoría de Hb, hematocrito y ferritina<br>- Contraindicado en miomas que protruyen en la cavidad uterina          | NE IIa<br>Recomendación<br>B      |
| <u>a-GnRH</u>                               | - Disminuye el tamaño del mioma.<br>- Disminuye el SMA<br>- Tiene importantes efectos secundarios<br>- Se reservan como terapia prequirúrgica 3/6 meses | NE Ia<br>Recomendación<br>A       |
| <u>Antagonistas GnRH</u>                    | - Se requieren más estudios para su utilización.<br>No se recomienda su uso en la actualidad  | NE IIb<br>Recomendación<br>C      |
| <u>SERM</u><br>(Raloxifeno)                 | - Se requieren más estudios para su utilización.<br>Terapia prometedora   |                                   |
| <u>Inhibidores de la aromatasa</u>          | - Se requieren más estudios para su utilización.<br>- Disminuyen el SMA<br>- Disminuyen el tamaño del mioma y el dolor                                  | NE III                            |

|   |   | Buena Práctica<br>Clínica                                   |
|---|---|---|
| <u>SPRM</u><br>(Acetato Ulipristal)                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuye el tamaño del mioma y mejora el dolor</li> <li>- Disminuye el SMA</li> <li>- Se contraindica su uso debido a efectos secundarios muy graves (Hepatopatía)</li> </ul> | NE Ia<br>Recomendación<br>A<br><br>Pendiente de<br>revisión |
| <u>Fármacos</u><br><u>Androgénicos</u><br>(Danazol/Gesitrona) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los estudios han demostrado una gran cantidad de efectos secundarios que contraindican su utilización.</li> </ul>  | NE IV<br>Recomendación<br>C                                 |

**Figura 6.** Tabla resumen de los tratamientos médicos de los miomas uterinos, indicaciones, características y niveles de evidencia.

*Anexo 6: Resumen de los métodos terapéuticos quirúrgicos. Indicaciones y niveles de evidencia.*

| TIPO   | INDICACIONES y CARACTERISTICAS   | NIVEL DE EVIDENCIA           |
|--|--|------------------------------|
| <u>Histerectomía</u>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres con deseo genésico cumplido.</li> <li>- Ausencia de respuesta de tratamientos médicos</li> <li>- Consigue un control total y definitivo de los síntomas</li> </ul>  | NE IIa<br>Recomendación<br>B |
| <u>Miomectomía</u>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres con deseo genésico o búsqueda de mejoría de la capacidad reproductiva</li> <li>- Ausencia de control síntomas con tratamiento medico</li> <li>- Control rápido de los síntomas pero existe riesgo de recidivas</li> </ul>                   |                              |
| <u>Histeroscopia</u>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Miomectomía de elección en miomas submucosos tipo 0 o 1 sintomáticos</li> </ul>   | Recomendación<br>B           |
| <u>Ablación Endometrial</u>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres con miomas submucosos sintomáticos y deseo genésico cumplido</li> <li>- Disminuye el SMA</li> </ul>   | NE IIa<br>Recomendación<br>B |
| <u>Miolisis</u>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Miomas intramurales y/o con componente submucoso</li> <li>- Disminuye SMA en mujeres con intervención quirúrgica contraindicada</li> </ul>  |                              |
| <u>Oclusión de las Arterias Uterinas</u>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se requieren más estudios para garantizar su utilización</li> <li>- Disminuye el SMA de forma menos eficaz pero mejor tolerada que la EAU</li> </ul>  | NE IIa<br>Recomendación<br>B |
| <u>Embolización de las Arterias Uterinas</u> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres premenopáusicas que desean conservar su útero pero tienen deseo genésico cumplido</li> <li>- Control del SMA</li> <li>- Disminución del tamaño del mioma y control del dolor</li> <li>- Alternativa a la intervención quirúrgica</li> </ul> | NE Ia<br>Recomendación<br>A  |

|       |  |  |
|-------|--|--|
| MRgFU | - Se requieren más estudios para garantizar su utilización |  |
|-------|--|--|

**Figura 7.** Tabla resumen de las opciones quirúrgicas para el tratamiento de los miomas uterinos. Indicaciones, características, niveles de evidencia y grados de recomendación.



### **6.1 Proceso de implantación**

La presente guía asistencial ha sido presentada al Servicio de Ginecología y Obstetricia, a partir de una exposición clara y detallada del contenido de la misma ante los ginecólogos adjuntos y residentes. Tras la aprobación por la Comisión de Calidad del Hospital, se pondrá al acceso de todo el personal del Centro el contenido de la Guía, para su posterior consulta en la actividad asistencial diaria.

### **6.2 Proceso de monitorización y evaluación**

Para poder mantener la Guía en funcionamiento, se requiere una adecuada monitorización de los resultados, para evaluar el cumplimiento de su contenido y el éxito de cada tipo de tratamiento. Para ello, se evaluarán, entre otras:

- La clínica presentada en cada paciente.
- El tipo de técnicas diagnósticas utilizadas en cada caso.
- El porcentaje de éxito en el diagnóstico.
- El tratamiento médico aplicado a los miomas sintomáticos.
- El manejo quirúrgico utilizado en función de las características de cada paciente.

### **6.3 Proceso de actualización de la guía**

La revisión de la presente guía debe realizarse con una periodicidad anual/bianual, puesto que las técnicas diagnósticas y terapéuticas en la patología asociada al útero miomatoso están en continua evolución y revisión. Se conformará un comité encargado de:

- Evaluación de los resultados obtenidos desde la implantación de la nueva guía asistencial.
- Revisión de la evidencia científica actualizada presente en la literatura más reciente.
- Considerar las modificaciones oportunas en la presente guía en caso de presentarse una evidencia científica de mayor poder que la del contenido de la guía.

## **7. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES**

Los participantes en la elaboración y redacción de la presente guía declaran no mostrar intereses particulares en relación con el contenido de la misma.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
2. Okolo S. Incidente, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Practice and research clinical obstetrics and gynecology* 2008; 22:4; 571-88.
3. Bonilla-Musoles F, Pellicer A. *Obstetricia, reproducción y ginecología básicas*. Madrid: Médica Panamericana; 2011.
4. Schwartz P, Kelly G. Malignant Transformation of Myomas: Mith or Reality? *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2006;33(1): 183-98.
5. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in reproductive years. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2204-8, 2208.e1-3.
6. Buttram Jr. VC. Uterine Leiomyomata aetiology, symptomatology and management. *Prog Clin Biol Res* 1986; 225: 275-96.
7. Cañete Palomo ML, Martín NR. Management of fibroids. *Med Clin (Barc)*. 2013;141 Suppl 1:55-61.
8. Armbrust R, Wernecke KD, Sehoul J, David M. The growth of uterine myomas in untreated women: influence factors and ultrasound monitoring. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Jan;297(1):131-137.
9. Stewart EA. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and natural history of uterine leiomyomas (fibroids). En: Barbieri RL, Levine D (eds.) *UpToDate*. 2017.
10. Bukulmez O, Doody KJ. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):69-84.
11. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, Olshan AF, Fielding JR, Hartmann KE, et al. Pregnancy-Related Fibroid Reduction. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2421-3.
12. Stewart EA, Barbieri RL. Overview of tretment of uterine leiomiomas (fibroids). *UpToDate*. 2017.
13. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). *Protocolo Asitenciales en Giecología. Miomas Uterinos*. 2015.
14. Luna Rios J, Ortiz Ortiz N, Cáceres Ferro D, Zambrano C, Mendivelso Duarte F, Barrero L. Guía de práctica clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Miomatosis Uterina en Clínica Colosanitas. *Revista Medica Sanitas*. 2017;20(1):30-39.

15. Sanhueza R P, Oliva P L. Eficiencia de los métodos diagnósticos en el estudio del sangrado uterino anormal en la peri y postmenopausia. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2008;73(1).
16. Fibromas uterinos: diagnóstico y tratamiento - Artículos - IntraMed [Internet]. Intramed.net. 2017 [cited 12 Nov 2017]. Available from: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=87982>
17. Fascilla FD, Cramarossa P, Cannone R, Olivieri C, Vimercati A, Exacoustos C. Ultrasound diagnosis of uterine myomas. *Minerva Ginecol*. 2016 Jun;68(3):297-312. Epub 2016 Mar 25.
18. Bingol B, Gunenc MZ, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):111-7.
19. Bingol B, Gunenc MZ, Gedikbasi A, Guner H, Tasdemir S, Tiras B. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(1):54-8.
20. El-Sherbiny W, El-Mazny A, Abou-Salem N, Mostafa WS. J The Diagnostic Accuracy of Two vs Three Dimensional Sonohysterography for Evaluation of the Uterine Cavity in the Reproductive Age. *Minim Invasive Gynecol*. 2015 Jan; 22(1):127-31.
21. Laganà AS, Ciancimino L, Mancuso A, Chiofalo B, Rizzo P, Triolo O. 3Dsonohysterography vs hysteroscopy: a cross-sectional study for the evaluation of endouterine diseases. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Dec;290(6):1173-8.
22. Adusumilli S, Hussain HK, Caoili EM, Weadock WJ, Murray JP, Johnson TD, et al. MRI of sonographically indeterminate adnexal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:732-40.
23. Bradley LD, Falcone T, Magen AB. Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:245.
24. Vilos G, Allaire C, Laberge P, Leyland N, Vilos A, Murji A et al. The Management of Uterine Leiomyomas. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015;37(2):157-178.
25. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414-8.
26. Elizabeth A, Stewart MD. Differentiating uterine leiomyomas (fibroids) from uterine sarcomas. In: Uptodate Octubre 2017 [consultado en noviembre 2017].

27. Hodge JC, Morton CC. Genetic heterogeneity among uterine leiomyomata: insights into malignant progression. *Hum Mol Genet* 2007;16 Spec No1:R7.
28. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014 Jan 29;6:95-114.
29. Viswanathan M, Hartmann K, McKoy N, et al. Management of uterine fibroids: an update of evidence. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; : 1.
30. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. The Maine Women's Health Study: II. Outcomes of non surgical management of leiomyomas, abnormal bleeding, and chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1994; 83:566.
31. Makarainen L, Yikorkala O. Primary and myoma associated menorrhagia: Role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93(9):974-8
32. Lethaby, A, Farquhar, C, Cooke, I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000249.
33. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *AM J epidemiol* 2004; 159:113.
34. Pinto Ibáñez, A. Actualización en el tratamiento de los miomas. Protocolo asistencial del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. 2015.
35. Powell M, Dutta D. Esmya® and the PEARL studies: A review. *Women's Health*. 2016;12(6):544-548.
36. Donnez J, Tatarчук TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366:409.
37. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterin fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366:421.
38. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, et al. Long-term treatment of uterine fibroidas with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2014; 101:1565.
39. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Uptdate* 2016; 22:665.
40. Stewart EA, Barberi RL, Goff B, Falcone T. Differentiating uterine leiomyomas (fibroids) from uterine sarcomas. *UpToDate*. 2017.
41. Morcelación uterina en cirugía ginecológica. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). 2014.
42. Nisolle M, Smets M, Malvaux V, et al. Laparoscopic myolysis with the Nd:YAG laser. *J Gynecol Surg* 1993; 9:95.

43. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, et al. Directed laparoscopic cryomyolysis for symptomatic leiomyomata: one-year follow up. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:343.
44. Chudnoff SG, Berman JM, Levine DJ, et al. Outpatient procedure for the treatment and relief of symptomatic uterine myomas. *Obstet Gynecol* 2013; 121:1075.
45. Van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ, et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:317 .e1.
46. Donnez J. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17:1424-30.
47. The Practice Committee of American Society Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2008; 90:S125-S130.
48. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2017 Sep 01. [cited 2017 Oct 16]. Available: <https://www.guideline.gov>